

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur

STEROÏDES FLUORÉS : RÉACTIVITÉ DES STEROÏDES Δ^5 19 HYDROXYLÉS

par

Jean-Claude LANET

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le Octobre 1968 devant la Commission d'Examen.

Jury : M. M. MOUSSERON, Président
 M. H. CHRISTOL, } Assesseurs
 Mme M. MOUSSERON-CANET, }

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur - Ingénieur

STEROÏDES FLUORÉS : RÉACTIVITÉ DES STEROÏDES Δ^5 19 HYDROXYLÉS

par

Jean - Claude LANET

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le Octobre 1968 devant la Commission d'Examen.

Jury : M. M. MOUSSERON, Président
 M. H. CHRISTOL, } Assesseurs
 Mme M. MOUSSERON - CANET, }

Doyen A. CASADEVALL

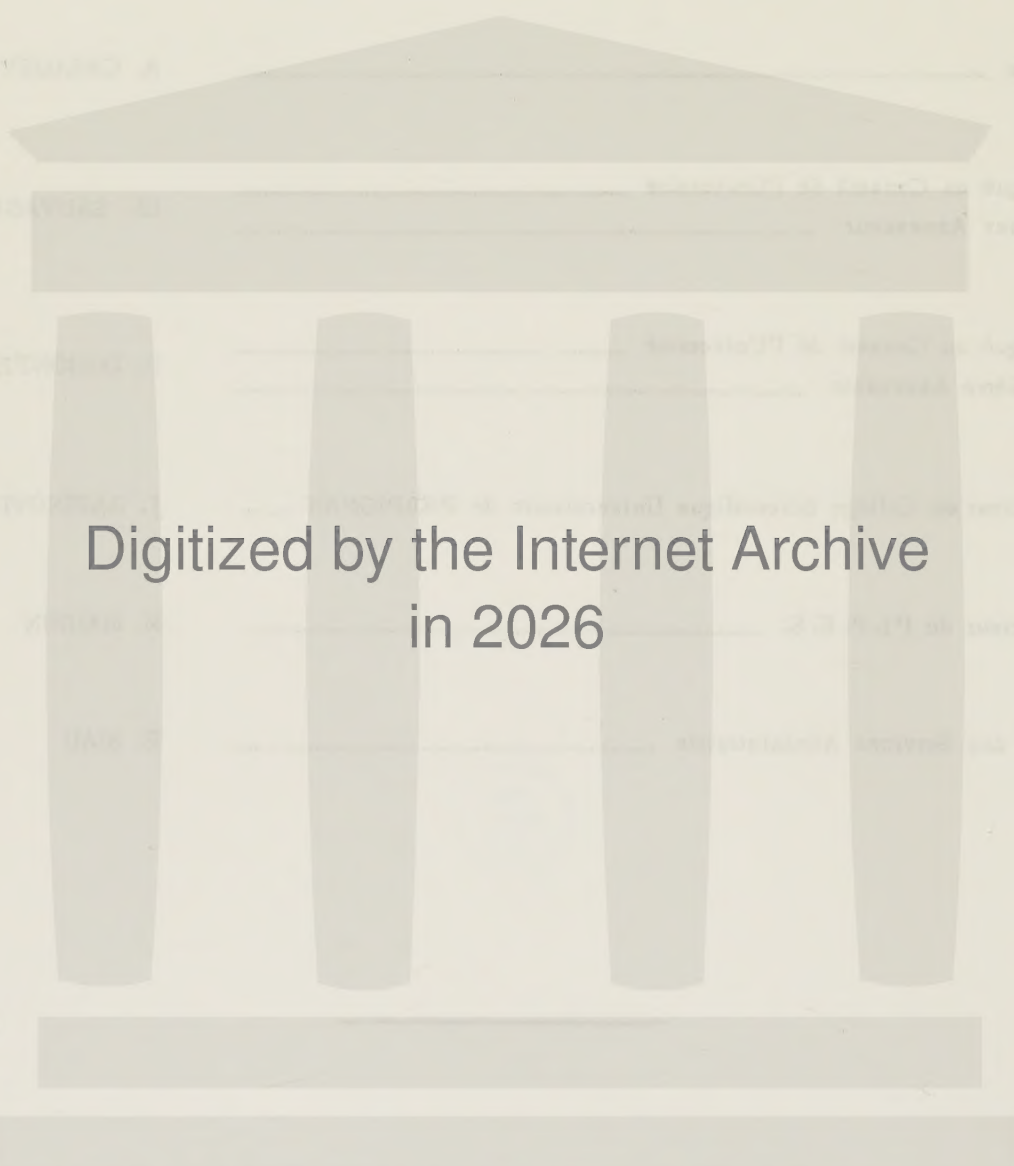
Délégué au Conseil de l'Université
Premier Assesseur Ch. SAUVAGE

Délégué au Conseil de l'Université
Deuxième Assesseur P. DUMONTET

Directeur du Collège Scientifique Universitaire de PERPIGNAN J. RABINOVITCH

Directeur de l'I.P.E.S. M. MAURIN

Chef des Services Administratifs E. SIAU



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555624_0026

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES	J. SOULA
M. CASTERAS	G. DENISOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	Ch. BOUHET

Professeurs titulaires :

M.	M.	MOUSSERON	Chimie Organique
M.	L.	EMBERGER	Botanique
M.	J.P.	ROIG	Physique
M.	P.	CHATELAIN	Minéralogie & Cristallographie
Mle	O.	TUZET	Zoologie
Mle	G.	CAUQUIL	Chimie Organique
M.	G.	COUCHET	Mécanique Supérieure
M.	J.	SALVINIEN	Chimie - Physique
Mle	A.M.	VERGNOUX	Physique
M.	J.	AVIAS	Géologie
M.	P.	VIELES	Chimie
M.	J.	RABINOVITCH	Physique (C.S.U. P.)
M.	E.	KAHANE	Chimie Biologique
M.	J.J.	MOREAU	Mécanique Rationnelle
M.	B.	CHARLES	Mathématiques Pures
M.	J.	MOTTE	Biologie Végétale
M.	R.	JOUTY	Physique
M.	P.	DUMONTET	Physique
M.	R.	LEGENDRE	Zoologie
M.	I.	ASSENMACHER	Physiologie Animale

M.	A.	CASADEVALL	Chimie Organique
M.	B.	PISTOULET	Physique
M.	Ch.	ROUMIEU	Analyse Supérieure
M.	J.	ROBIN	Physique
M.	A.	POTIER	Laboratoire des Acides Minéraux
M.	R.	LAFONT	Physique
M.	R.	JACQUIER	Chimie
M.	J.	FALGUEIRETTES	Minéralogie
M.	J.	REGNIER	Chimie
Mme	J.	CHARLES	Mathématiques
M.	P.	CAILLON	Physique
M.	J.	ROUZAUD	Chimie
M.	Ch.	SAUVAGE	Botanique
M.	H.	CHRISTOL	Chimie (E. N. S. I.)
Mme	G.	VERNET	Biologie Animale
M.	L.	CECCHI	Physique
M.	H.	ANDRILLAT	Astronomie
M.	M.	SAVELLI	Physique
M.	M.	MATTAUER	Géologie
M.	L.	EUZET	Zoologie (C. S. U. P.)
M.	C.	DELOUPY	Physique
M.	L.	GRAMBAST	Botanique

Professeurs sans chaire

Mme M.L. de	POUCQUES	Botanique (C. S. U. P.)
M. P.	MURAOUR	Géophysique Appliquée
M. G.	TOURNE	Chimie
M. J.	REMY	Géologie
M. P.	DEMANGEON	Géologie
M. A.	BONNET	Botanique
Mme S.	ROBIN	Physique
Mme Ch.	DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C. S. U. P.)
M. E.	GROUBERT	Physique
Mme H.	GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique
M. G.	LAMATY	Chimie
M. F.	PROUST	Géologie
Mle A.	BAILLETTE	Mathématiques (C. S. U. P.)
M. A.	BASSOMPIERRE	Physique
M. R.	MARTY	Psychophysiologie
M. M.	MAURIN	Chimie
M. N.	ROBY	Mathématiques
Mme N.	PARIS	Physiologie Végétale

Professeurs Associés

M.	E.	AKUTOWICZ	Mathématiques
M.	A.	MICALI	Mathématiques
M.	C.	VAGO	Biologie Animale
M.	K.	KOHLER	Biochimie

Maîtres de Conférences

M.	R.	GAUFRES	Chimie
M.	J.J.	SOULIER	Chimie (C. S. U. P.)
M.	J.	PARIS	Zoologie
M.	P.	MOLINO	Mathématiques
M.	G.	BOUGNOT	Physique
M.	Y.	GUITTON	Physiologie Végétale (C. S. U. P.)
M.	F.	BOMBRE	Physique (C. S. U. P.)
M.	C.	PUISSEGUR	Biologie Animale (C. S. U. P.)
M.	P.	VIALLET	Chimie (C. S. U. P.)
M.	L.	THALER	Géologie
M.	J.	LEGRAND	Physiologie Animale
M.	M.	ROUZEYRE	Physique
M.	P.	SABATIER	Mathématiques
M.	Ch.	CASTAING	Mathématiques (C. S. U. P.)

Chargés d'Enseignement :

M. M. LEFRANC Mathématiques
M. A. STURER Mathématiques
M. C. BENZAKEN Mathématiques
M^{le} Ch. BARBANCE Mathématiques (C. S. U. P.)

A ma Femme,

A mes Parents,

A Monsieur le Professeur MOUSSERON
Professeur à la Faculté des Sciences de
Montpellier.
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure
de Chimie de Montpellier
Membre Correspondant de l'Académie des
Sciences.

A Monsieur le Professeur CHRISTOL
Professeur à la Faculté des Sciences
Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure
de Chimie de Montpellier

A Madame MOUSSERON-CANET
Directeur de Recherches au Centre National
de la Recherche Scientifique.

A V A N T - P R O P O S

Ce travail a été réalisé à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier dans le Laboratoire de Monsieur le Professeur MOUSSERON.

Je tiens d'abord à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur MOUSSERON qui m'a fait l'honneur de m'accepter dans son Laboratoire. La haute valeur de son enseignement et son enthousiasme pour la recherche ont largement contribué à ma formation scientifique.

Je remercie Monsieur le Professeur CHRISTOL pour son enseignement et pour l'honneur qu'il me fait de bien vouloir siéger à ce jury.

A Madame MOUSSERON-CANET, Directeur de Recherches au CNRS, qui a dirigé ce travail, je tiens à exprimer ici toute ma reconnaissance, pour m'avoir initié à la Recherche en me faisant profiter de ses grandes connaissances et de son expérience.

Je remercie mes camarades de laboratoire dont la sympathie a rendu ce travail plus agréable et tous ceux qui en ont facilité la réalisation, notamment les techniciens du laboratoire et le personnel des services de spectrographie et de microanalyse.

Je remercie la Direction des Recherches des PRODUITS CHIMIQUES PECHINEY SAINT-GOBAIN qui m'a donné les moyens de réaliser cette thèse.

P R E M I E R E P A R T I E

I N T R O D U C T I O N

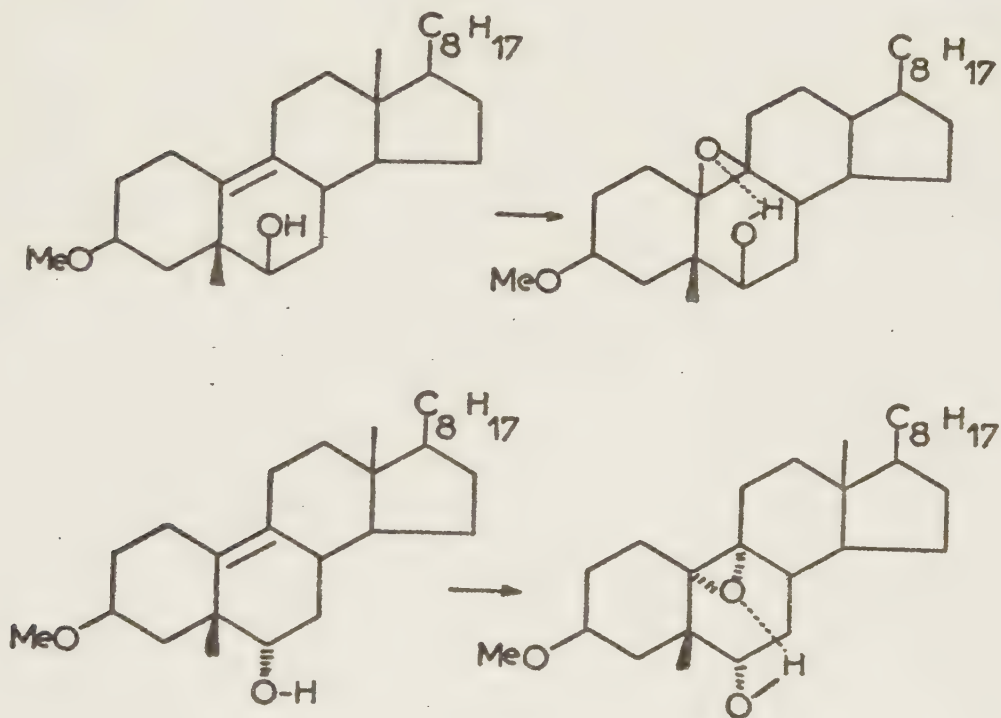
Le rôle d'un hydroxyle sur la stéréochimie de l'époxydation des alcools stéroïdes homoallyliques a déjà été mis en évidence dans notre Laboratoire. Ainsi, l'épicholestérol et l'épiandrostenolone (1).



L'hydroxy-3 β propionoxy-17 β nor-19 androstène- $\Delta^{5(10)}(2)$.

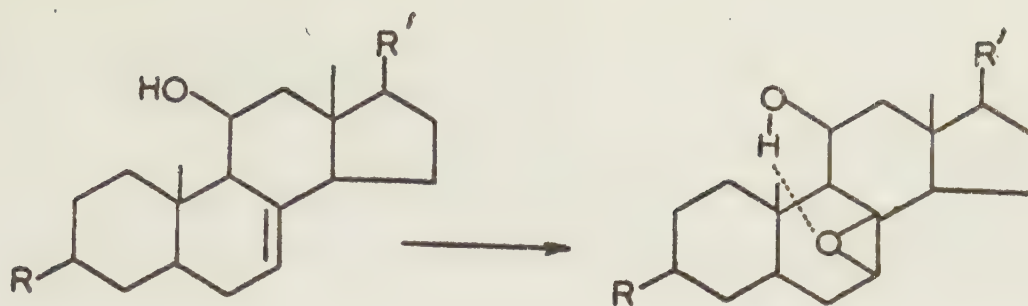


et les dérivés 6 hydroxylés de Westphalen (3).



voient leur époxydation stériquement orientée par l'hydroxyle.

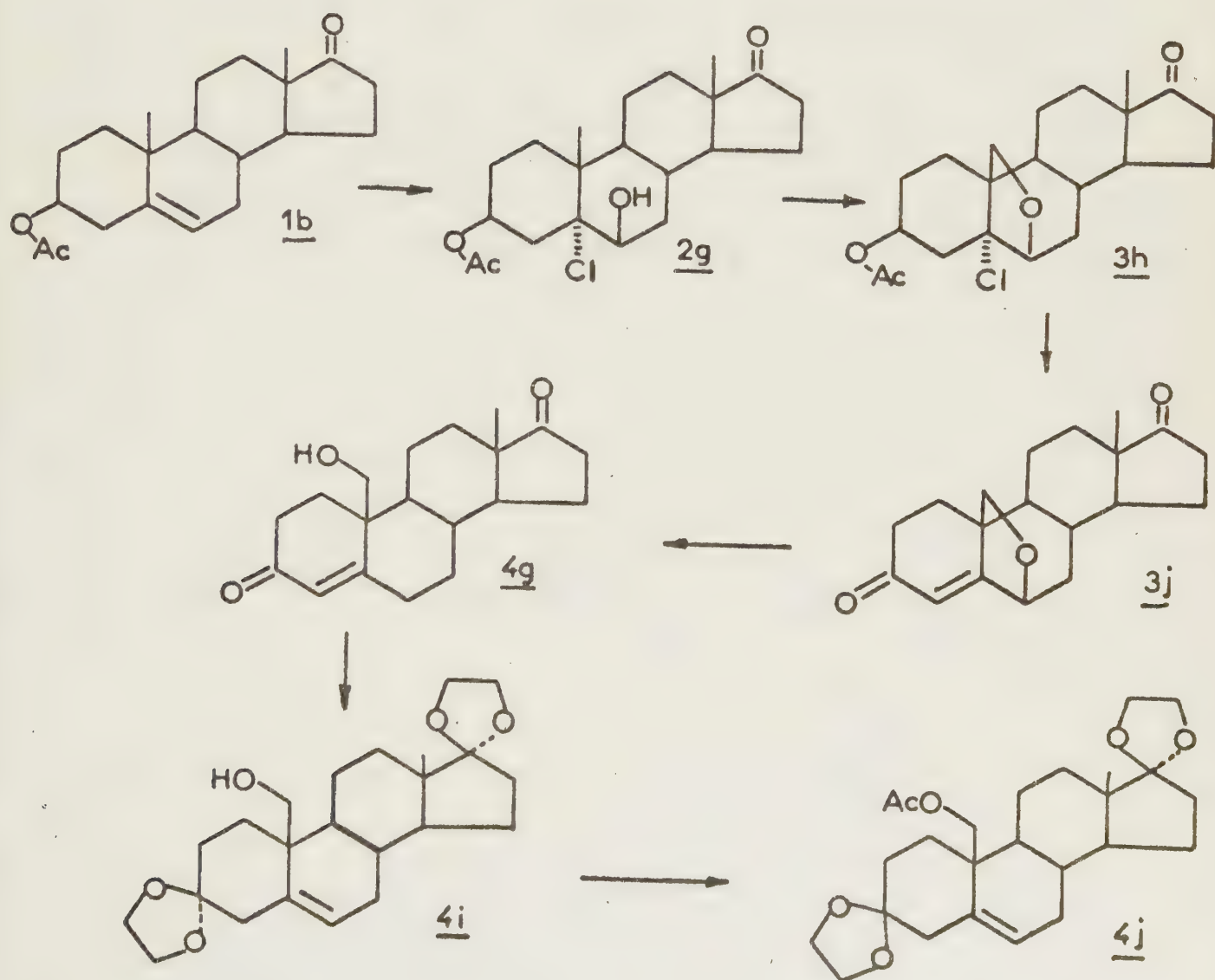
Enfin, seule, l'introduction d'un hydroxyle en 11 β permet l'époxydation de la double liaison 7-8 sur la face β de la molécule (5) (6).



Nous avons poursuivi cette étude avec B.LABEEUW sur les stéroïdes hydroxylés en 19 , insaturés en 5-6, diversément substitués en position 3. (4), et sur les dérivés nor-19 $\Delta^{5(10)}$.

II - SERIE HYDROXY-19

Les produits époxydés ont été l'hydroxy-19 diéthylène dioxo-(3,3) , (17,17) androstène-5 4i , le diacétoxy- 3β , 17β hydroxy-19 androstène-5 4f et le fluoro- 3β hydroxy-19 cholestène-5 4a.

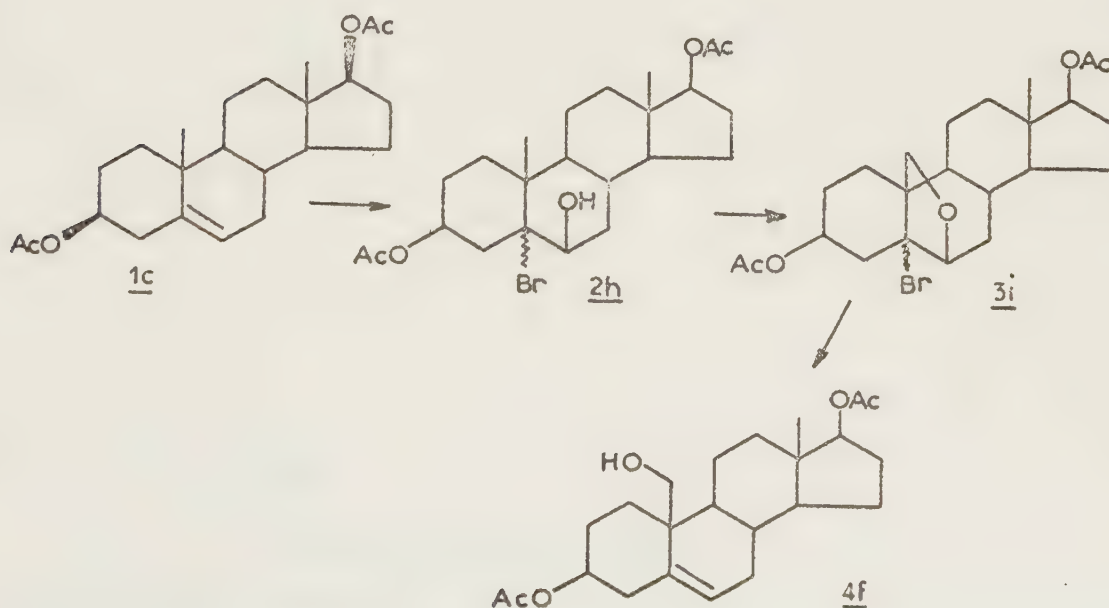


a) Préparation.

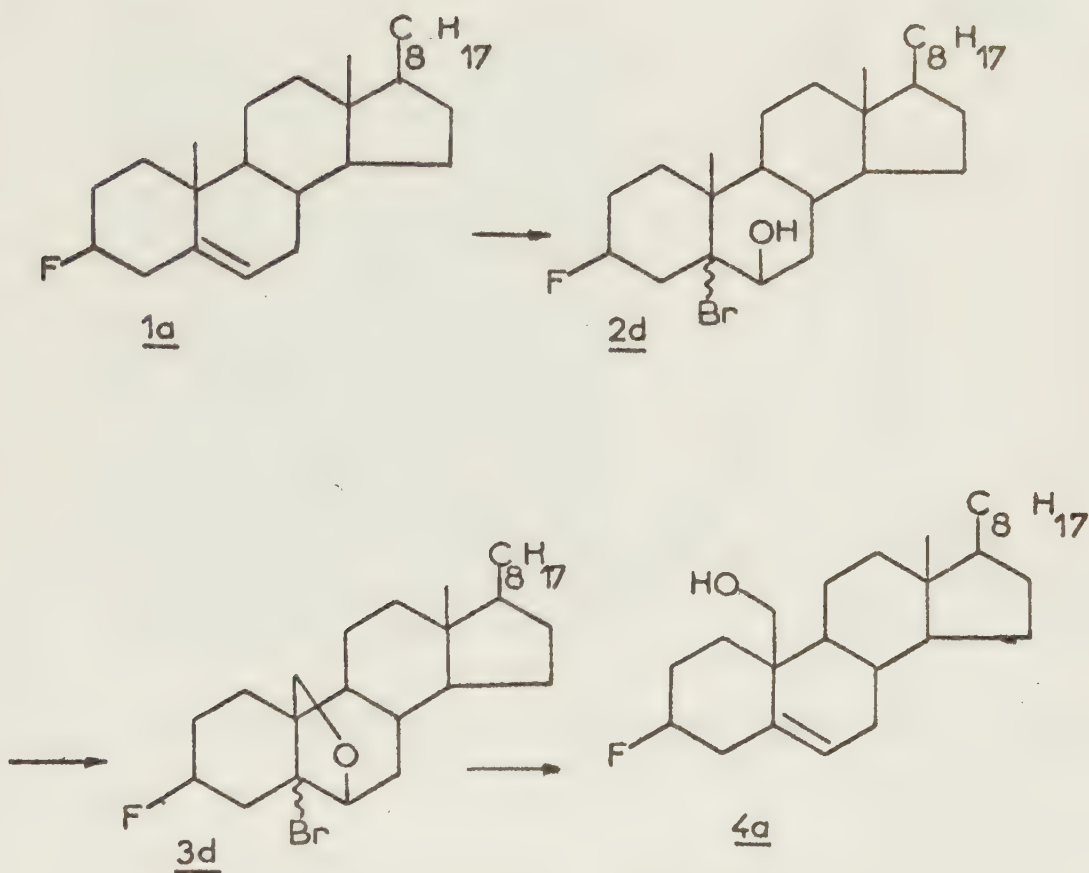
L'hydroxyle en position 19 est introduit par la méthode décrite par KALVODA et Coll.(7). L'acétate d'androsténolone 1b traité par l'acide hypochloreux donne la chlorhydrine 2g qui s'oxyde par le tétraacétate de plomb en éther chloré 3h, ce dernier saponifié et oxydé fournit l'éther 3i qui est réduit par le zinc dans l'acide acétique en hydroxy-19 androstène-4 dione-3,17 4g.

Cet alcool a été cétalisé en 4i puis acétylé en 4j.

Le diacétoxy-3 β , 17 β hydroxy-19 androstène-5 4f a été obtenu en additionnant l'acide hypobromeux sur le diacétoxy-3 β , 17 β androstène-5 1c. La bromohydrine ainsi obtenue 2h est cyclisée par Pb(OAc)₄ en éther bromé 3i qui est ouvert par le zinc en diacétoxy-3 β , 17 β hydroxy-19 androstène-5 4f.



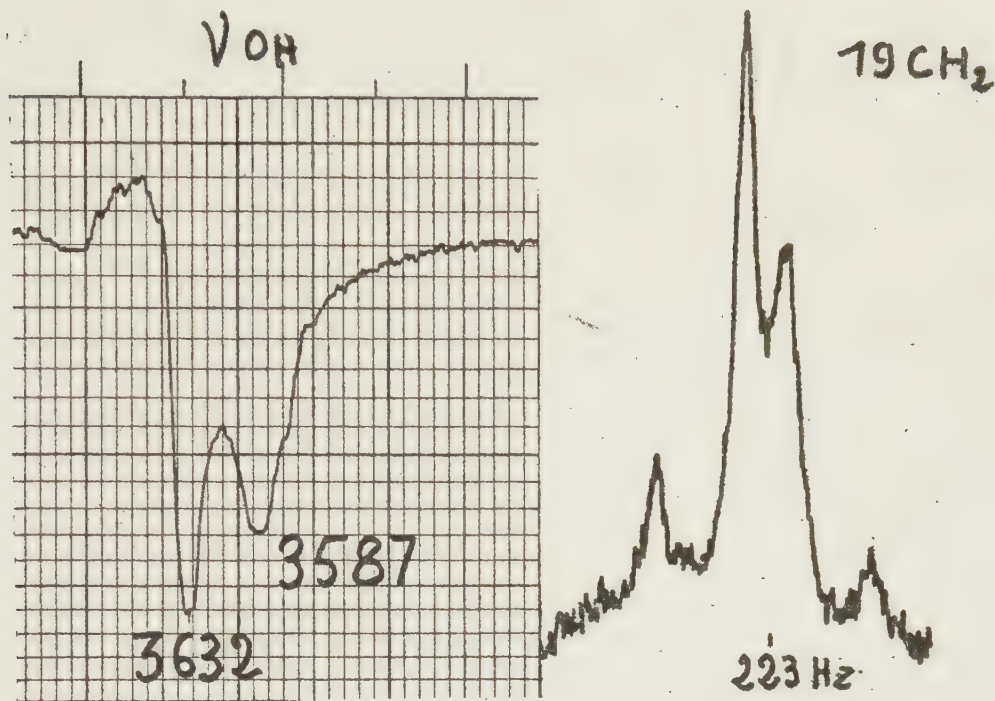
Le fluoro-3 β hydroxy-19 cholestène-5 4a est préparé de la même manière à partir du fluoro-3 β cholestène-5 1a.



b) Résultats.

Les spectres IR en solution $5 \cdot 10^{-3}$ M dans CCl_4 des alcools 4a, 4d, 4e, 4f présentent une bande OH libre à 3632 cm^{-1} et une bande d'égale intensité à 3587 cm^{-1} ce qui montre l'existence d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle et

les électrons π de la double liaison 5.6 (8) (9). Ce fait est confirmé par la RMN où le méthylène en 19 se présente sous la forme d'un système AB.

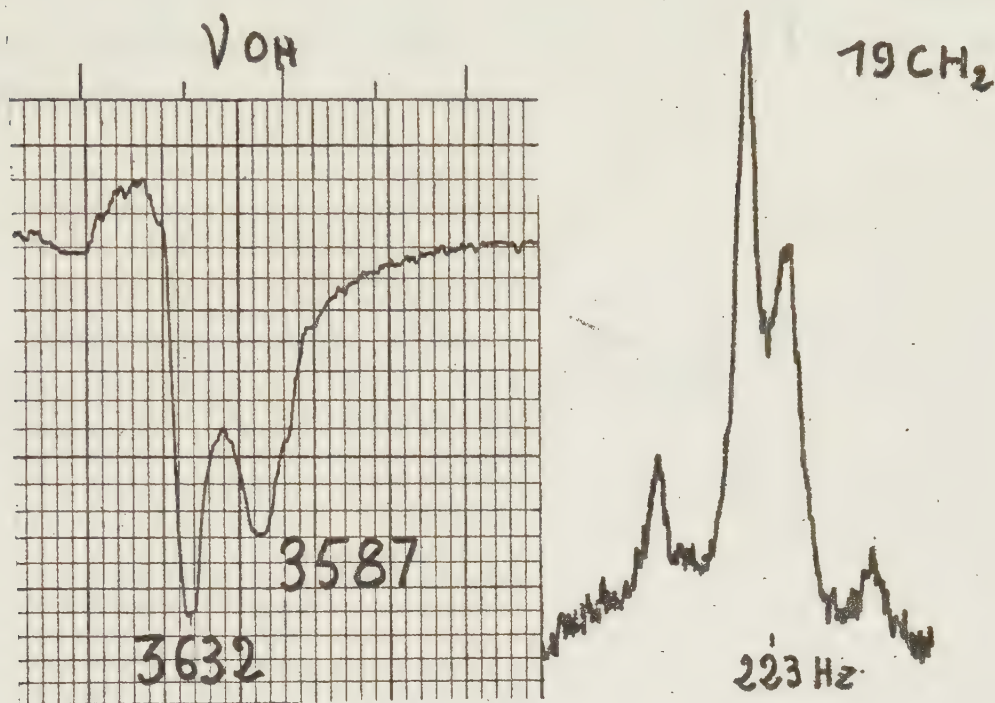


Spectrographie IR et RMN des composés hydroxylés-19 Δ^5 .

Les époxydations de l'hydroxy-19 diéthylènedioxy-(3,3), (17,17) androstène-5 4i et du diacétoxy-3 β , 17 β hydroxy-19 androstène-5 4f par addition goutte à goutte d'acide monoperphthalique conduisent aux seuls époxydes 9d et 9c dont les spectres IR en solution $5 \cdot 10^{-3}$ M dans CCl_4 ne présentent pas de bande OH libre mais une bande unique à 3542 cm^{-1} pour 9d et 3549 cm^{-1} pour 9c due à une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle et l'oxygène époxydique.

Les spectres de RMN de ces époxydes présentent un signal dû au proton époxydique 6α à 182Hz pour 9d et à 187Hz pour 9c se présentant sous la forme d'un doublet $J=2,5\text{Hz}$ caractéristique des époxydes β (10).

les électrons π de la double liaison 5.6 (8) (9). Ce fait est confirmé par La RMN où le méthylène en 19 se présente sous la forme d'un système AB.

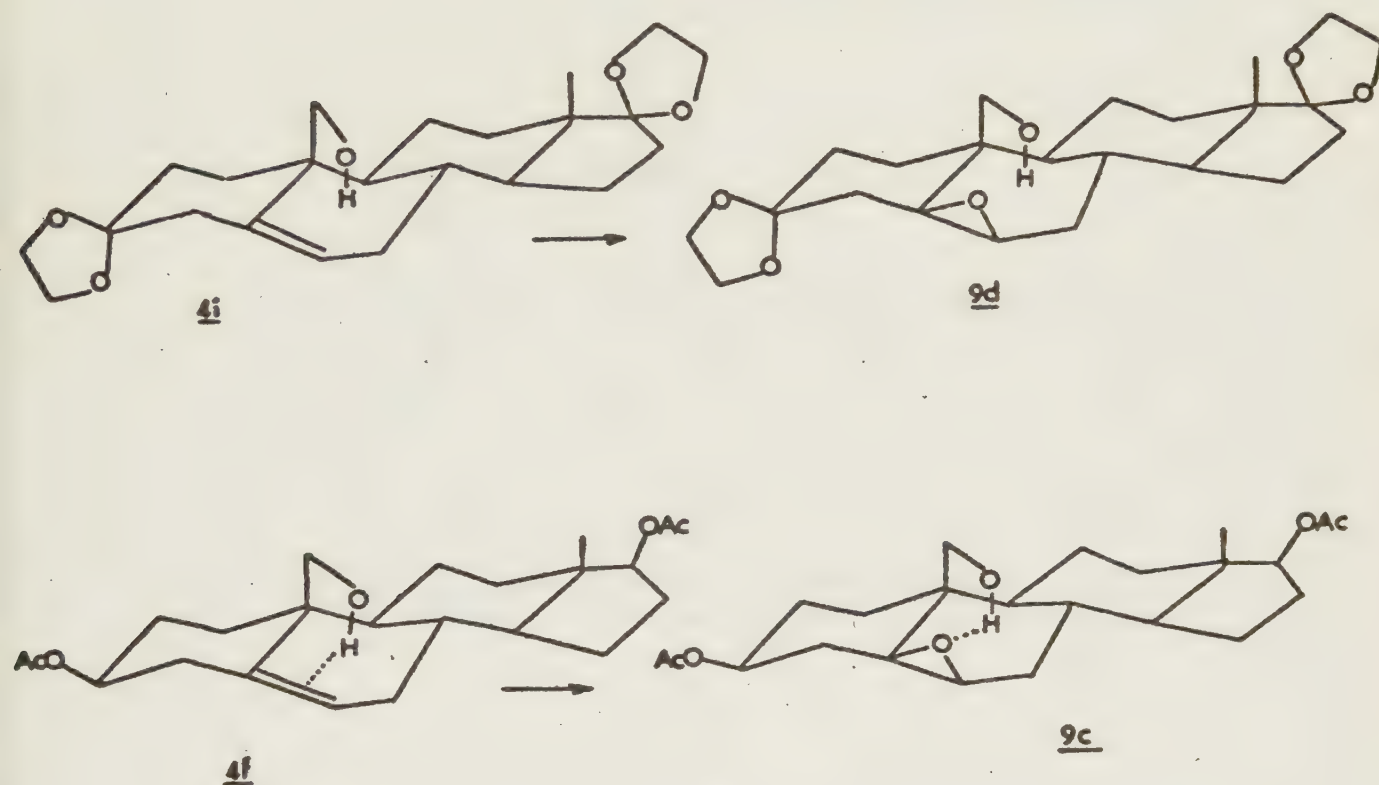


Spectrographie IR et RMN des composés hydroxylés-19 Δ^5 .

Les époxydations de l'hydroxy-19 diéthylènedioxy-(3,3), (17,17) androstène-5 4i et du diacétoxy-3 β , 17 β hydroxy-19 androstène-5 4f par addition goutte à goutte d'acide monoperphthalique conduisent aux seuls époxydes 9d et 9c dont les spectres IR en solution $5 \cdot 10^{-3}$ M dans CCl_4 ne présentent pas de bande OH libre mais une bande unique à 3542 cm^{-1} pour 9d et 3549 cm^{-1} pour 9c due à une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle et l'oxygène époxydique.

Les spectres de RMN de ces époxydes présentent un signal dû au proton époxydique 6α à 182Hz pour 9d et à 187Hz pour 9c se présentant sous la forme d'un doublet $J=2,5\text{Hz}$ caractéristique des époxydes β (10).

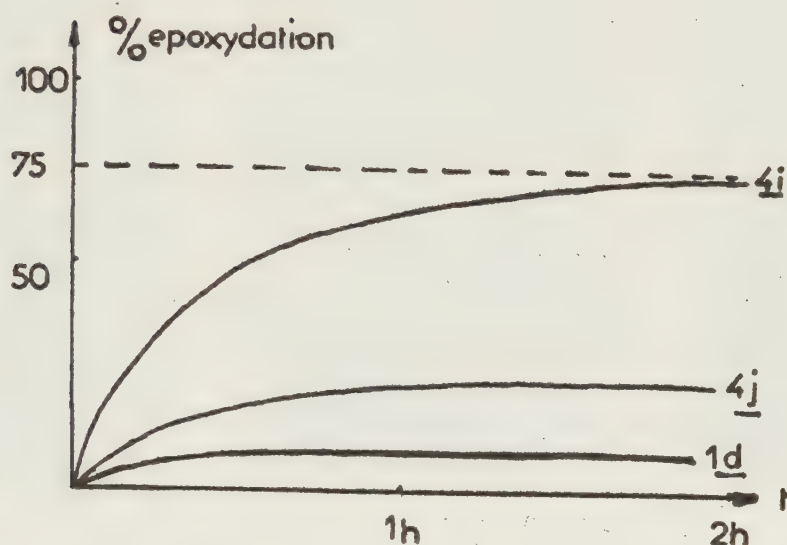
On doit remarquer que si l'hydroxy-19 diéthylène dioxy (3,3) , (17,17) 4i possède une liaison axiale 3α encombrante gênant une éventuelle attaque du péracide sur la face α , le diacétoxy-3 β , 17 β hydroxy-19 androstène-5 4f ne présente pas cet encombrement ce qui confirme bien l'effet orienteur de l'hydroxyle-19.



La comparaison des vitesses d'époxydations des produits 1d (préparé par oxydation puis cétylisation de l'androsténolone) de 4i et de 4f par l'acide monoperoptalique à 21° montre que :

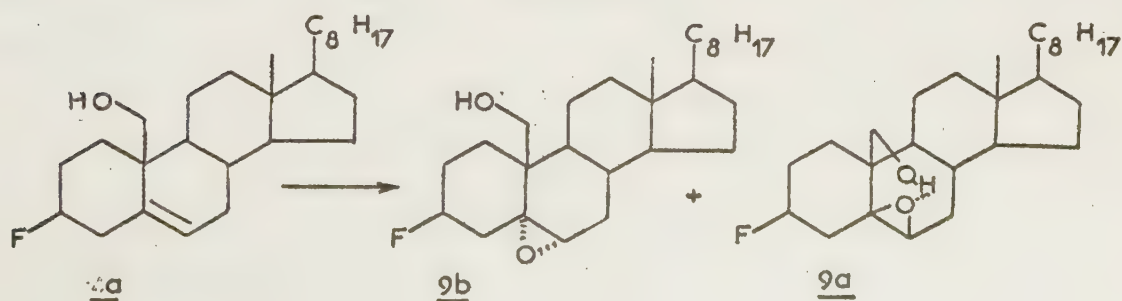
- Le diéthylène dioxy-(3,3),(17,17) androstène-5 1d qui possède deux liaisons axiales en 3 et 10 interdisant l'approche du péracide à la fois sur les faces α et β ne s'époxyde pratiquement pas pendant la période considérée.

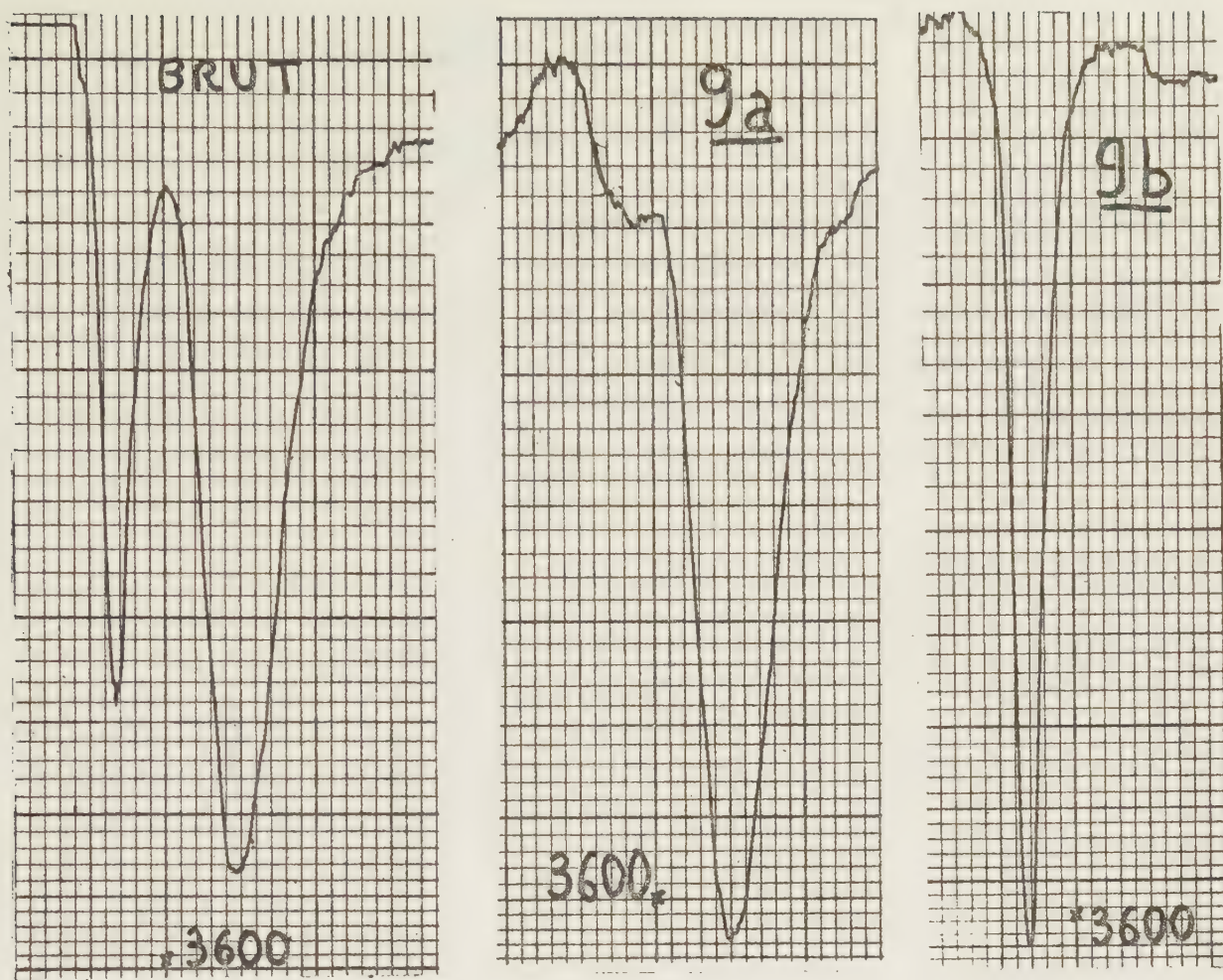
- L'acétoxy-19 diéthylène dioxy-(3,3)(17,17) androstène-5 4i qui présente les mêmes encombrements s'époxyde lentement.
- L'hydroxy-19 diéthylène dioxy-(3,3), (17,17) androstène-5 4i possédant les mêmes liaisons axiales encombrantes en 3 et 10 s'époxyde pourtant rapidement. Au bout de 12' son époxydation est six fois plus avancée que celle de l'acétate 4i



Dans le cas du fluoro-3 β hydroxy-19 cholestène-5 4a l'époxydation conduite dans les mêmes conditions fournit, à côté de l'époxyde β attendu 9a, 20 % d'époxyde 9b qui présente en IR dilué dans CCl_4 une bande OH libre unique à 3631 cm^{-1} .

Epoxydation du fluoro-3 β hydroxy-19 cholestène-5





Spectres IR des Epoxydes de 4a. (V_{OH})

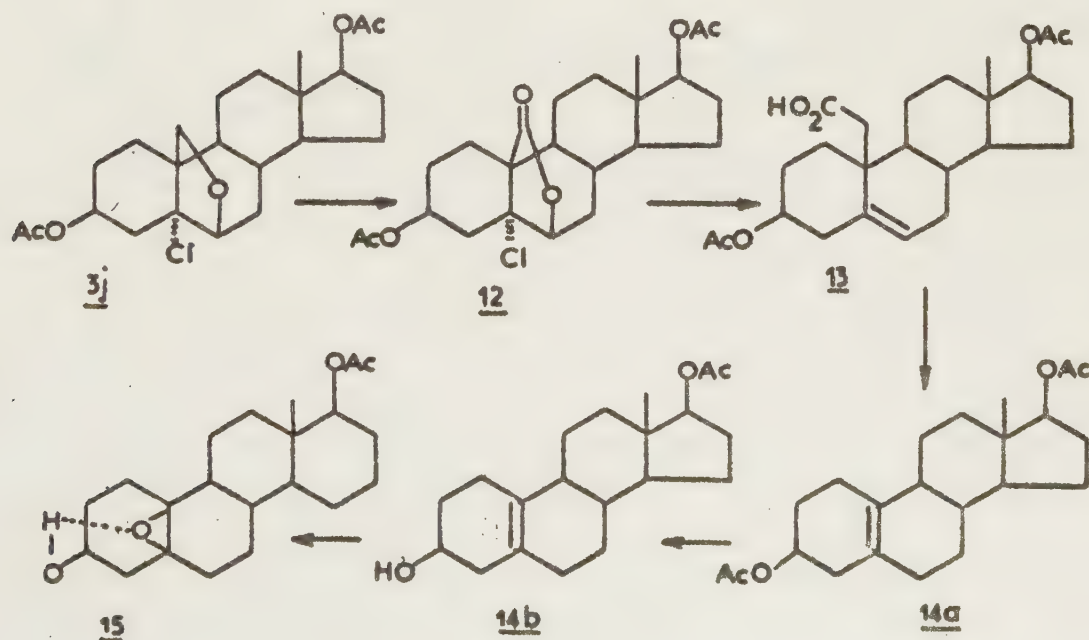
La formation de cet époxyde α pourrait être due au fait que le fluor, élément très électronégatif, a un effet répulsif sur le péroxyde. M. MOUSSERON-CANET et J.C. BRIAL ont remarqué un effet similaire sur l'époxydation du cholestérol et du fluoro-3 β cholestène-5 1a (11). En effet, alors que le cholestérol s'époxyde à 60 % sur la face α , cette proportion est nettement augmentée pour le fluorure de cholestéryle. On a ainsi 95 % d'époxyde α .

III - CAS DES DERIVES 19 NOR.

a) Préparation :

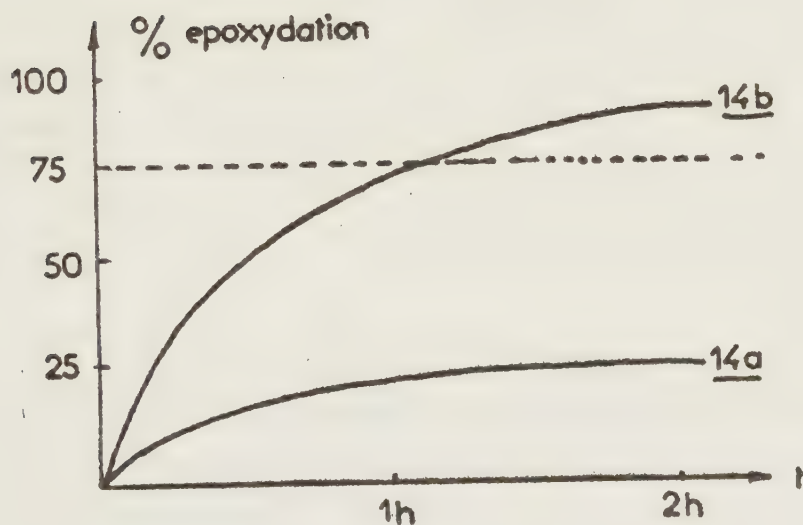
La méthode d'oxydation du méthyle-19 par $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ permettant l'accès aux dérivés 19 Nor $\Delta^{5(10)}$ (12), nous avons pu vérifier les résultats de J.C.GUILLEUX sur l'hydroxy-3 β propionoxy-17 β Nor-19 $\Delta^{5(10)}$ androstène (2) obtenu par réduction de BIRCH sur la méthoxyoestrone selon la méthode de WILDS et NELSON (13), ainsi que les travaux de CROSS, BOWERS et Coll.(14).

Le diacétoxy-3 β , 17 β chloro-5 α époxy-6 β ; 19 androstane 3j s'oxyde par CrO_3 en lactone 12 ouverte par le zinc en acide 13. Ce dernier, décarboxylé thermiquement conduit au diacétoxy-3 β , 17 β Nor-19 $\Delta^{5(10)}$ androstène 14a, une saponification ménagée libérant l'hydroxyle en position 3 β fournit l'hydroxy-3 β acétoxy-17 β Nor-19 $\Delta^{5(10)}$ androstène 14b.



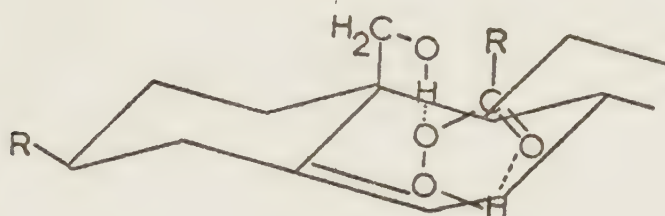
b) Résultats.

La comparaison des vitesses d'époxydation de l'alcool 14b et de son acétate 14a par l'acide monoperphthalique à 21° montre encore une augmentation importante de la vitesse d'époxydation de l'alcool 14b. L'époxyde obtenu 15 est bien unique et possède en IR dilué une bande OH libre à 3510 cm^{-1} ce qui montre bien que l'époxydation a encore été orientée en β par l'hydroxyle.



IV - DISCUSSION.

Une telle accélération de l'époxydation et la formation de l'époxyde β , cis par rapport à l'hydroxyle orienteur, peuvent s'expliquer par la formation d'un état de transition stabilisé par liaison hydrogène où l'hydroxyle, le péroxyde et la double liaison sont du même côté du plan général de la molécule.



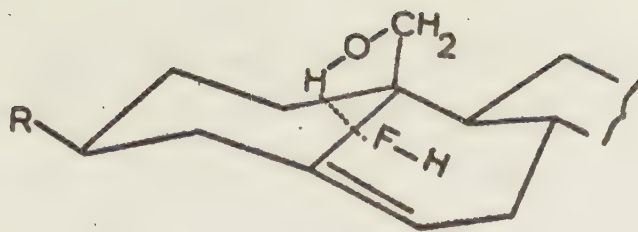
La formation de ce complexe se trouve favorisée par la position de l'hydroxyle perpendiculaire ou sur un méthylène perpendiculaire au plan général de la molécule et par le proche voisinage de l'hydroxyle et de la double liaison. Cette proximité permet l'établissement d'une liaison hydrogène entre le proton de l'hydroxyle et les électrons π de la double liaison ce qui se traduit en IR dilué par la bande à 3585 cm^{-1} . La formation du complexe transitoire stabilisé par liaison hydrogène diminue l'énergie de l'état de transition et permet donc un accroissement notable de la vitesse d'époxydation.

DEUXIEME PARTIE

INTRODUCTION

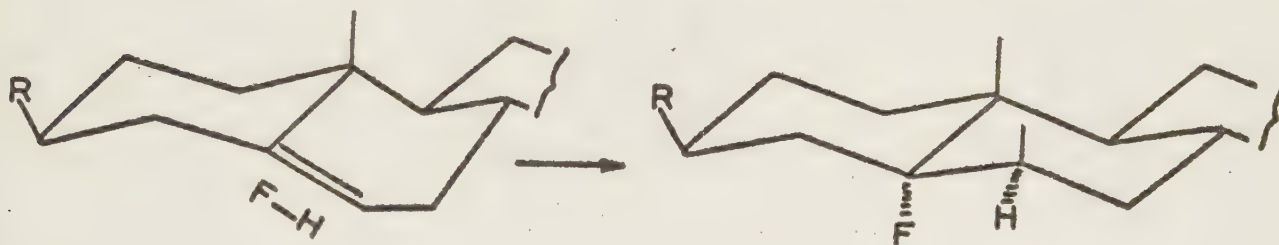
a) Mise en évidence d'un réarrangement.

Pour faire suite à l'étude de l'orientation de l'époxydation de la double liaison Δ_5 par l'hydroxyle en 19 des molécules stéroïdes, nous avons pensé pouvoir additionner de la même manière une molécule d'acide fluorhydrique sur la face β des stéroïdes hydroxylés en 19, insaturés en 5 grâce à la possibilité d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle et l'atome de fluor de la molécule de FH.



On sait que l'addition de l'acide fluorhydrique sur les doubles liaisons se fait en cis. La présence du méthyl-19 gênant considérablement l'approche du réactif par la face β , le produit normal d'addition sera fluoré en 5α (15) (16) (17).

Nous avons ainsi obtenu avec de bons rendements l'acétoxy- 3β fluoro- 5α androstanone-17 et l'hydroxy- 3β fluoro- 5α androstanone-17 à partir des dérivés insaturés correspondants.

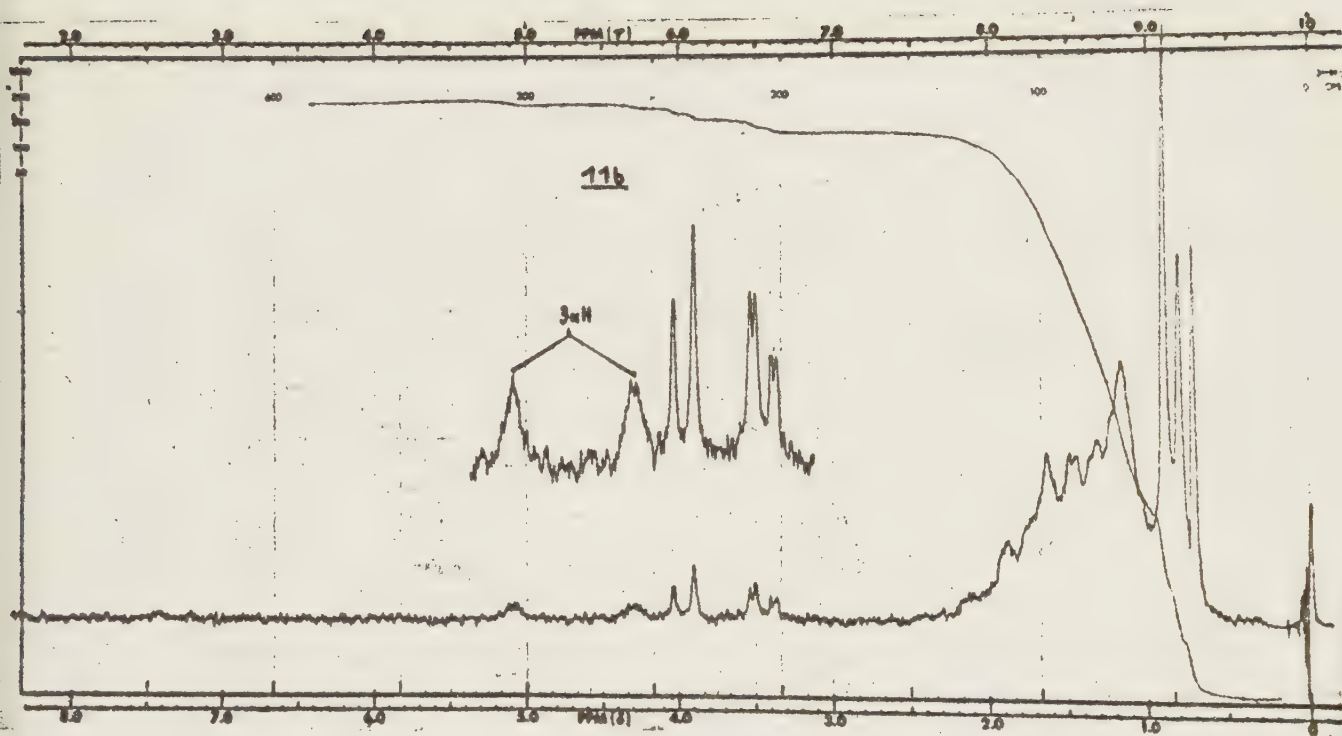


La même réaction a été effectuée sur le fluoro- 3β hydroxy-19 cholestène-5 4d mais nous n'avons pas obtenu le dérivé 5α fluoré attendu.

Le seul produit que nous ayons pu isoler de la réaction (rdt. 25 %) est un isomère de l'alcool de départ. Son spectre IR ne présente aucune bande alcool mais une intense bande éther à 1020 cm^{-1} . So spectre de RMN montre l'existence d'un méthylène secondaire α oxygéné (Partie AB d'un système ABX). Le signal du proton 3α montre que ce dernier est équatorial ($W_{\frac{1}{2}}=7\text{Hz}$).

Nos informations ne nous permettant pas de préciser pour le moment la structure complète de ce composé 11b, l'appa-

rition d'un méthylène secondaire nous a conduit à envisager les transpositions homoallyliques des composés hydroxy-19 Δ^5 .

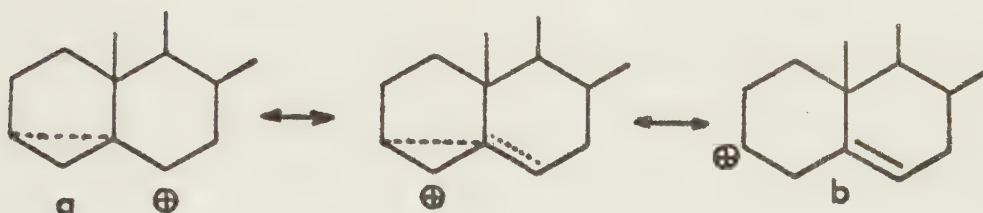


Spectre RMN du composé 11b.

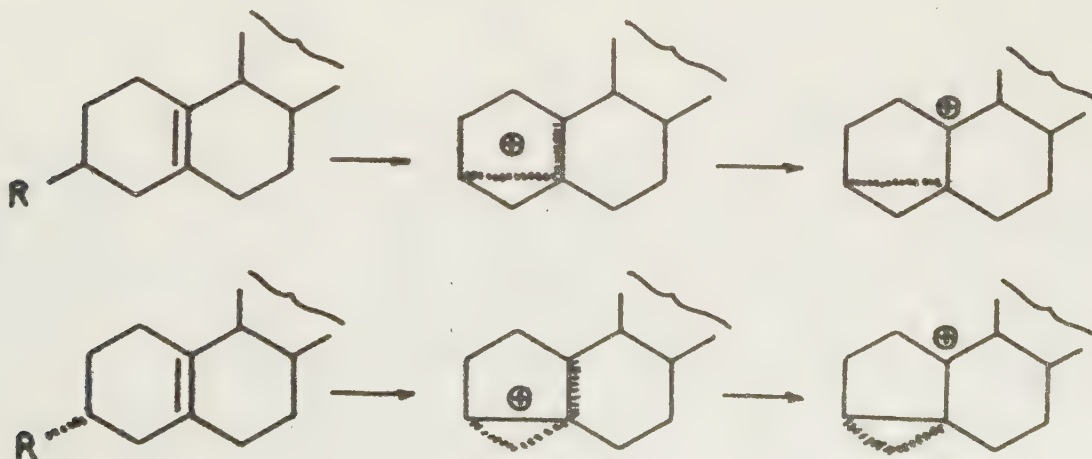
b) Généralités sur les réarrangements homoallyliques.

Les réarrangements homoallyliques des molécules stéroïdes ont fait l'objet de nombreux travaux (19 à 26). L'exemple le plus classique est fourni par les stéroïdes substitués en 3β insaturés en 5.

L'élimination du substituant 3β de ces molécules fournit un cation homoallylique qu'on peut décrire par la forme hybride en résonance entre les deux structures limites a et b.



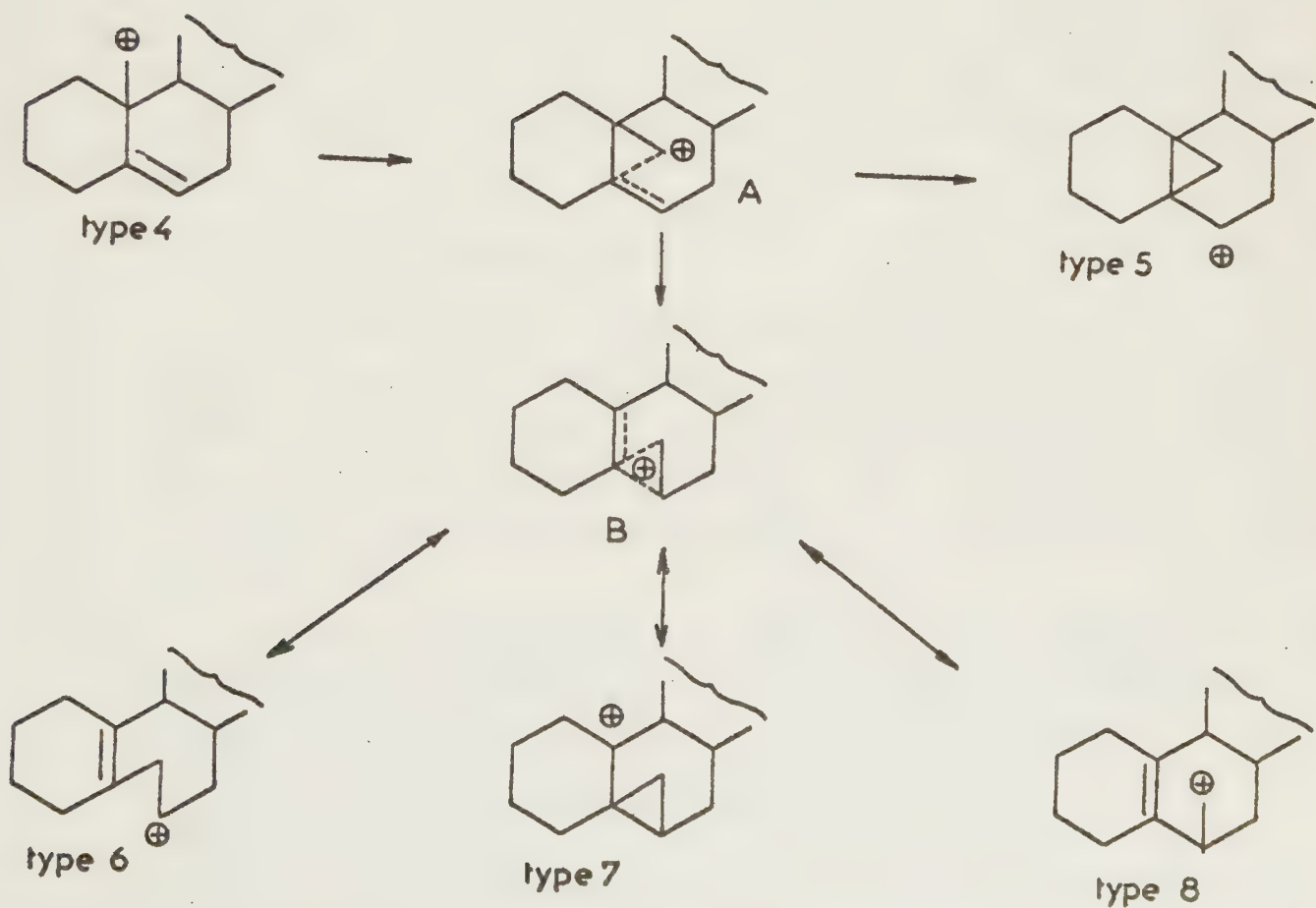
La structure a est cinétiquement favorisée alors que b est thermodynamiquement plus stable. On connaît aussi le système homoallylique formé par les stéroïdes substitués en 3 insaturés en 5(10). (21) (22).



Un autre exemple, plus récemment étudié, est présenté par les cations homoallyliques provenant des réactions d'élimination et de substitution des stéroïdes insaturés en 5 substitués en 19. (23 à 26).

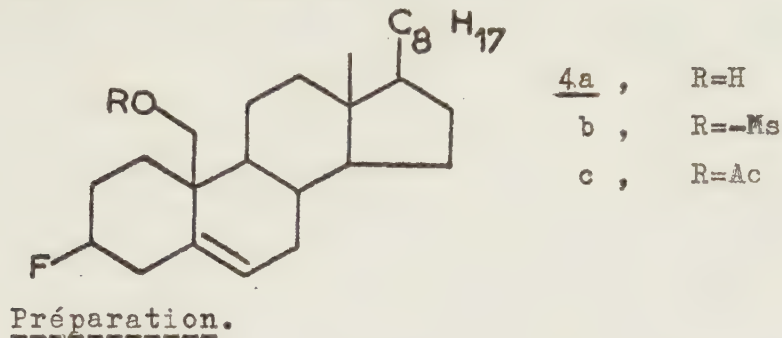
Le cation type 4 formé par l'élimination du substituant en 19 se stabilise grâce à la participation de la double liaison en ion hybride A conduisant à la forme limite type 5.

Dans des conditions de contrôle thermodynamique, le cation A évolue vers le cation B formé en résonance entre les 3 ions limites types 6, 7, 8.



II - RESULTATS.

Nous décrivons ici les produits provenant des réactions de substitution et d'élimination des fluoro-3 β hydroxy-19 cholestène-5 4a et fluoro-3 β méthanesulfonoxy-19 cholestène-5 4b obtenus en milieux tamponnés ou non.



La solvolysé du mésylate 4b libérant l'acide méthanesulfonique, il est nécessaire de contrôler l'acidité du milieu si on ne veut pas évoluer vers les formes thermodynamiquement plus stables types 6, 7, 8. Ceci sera réalisable en introduisant dans le milieu de l'acétate de potassium qui agira comme tampon.

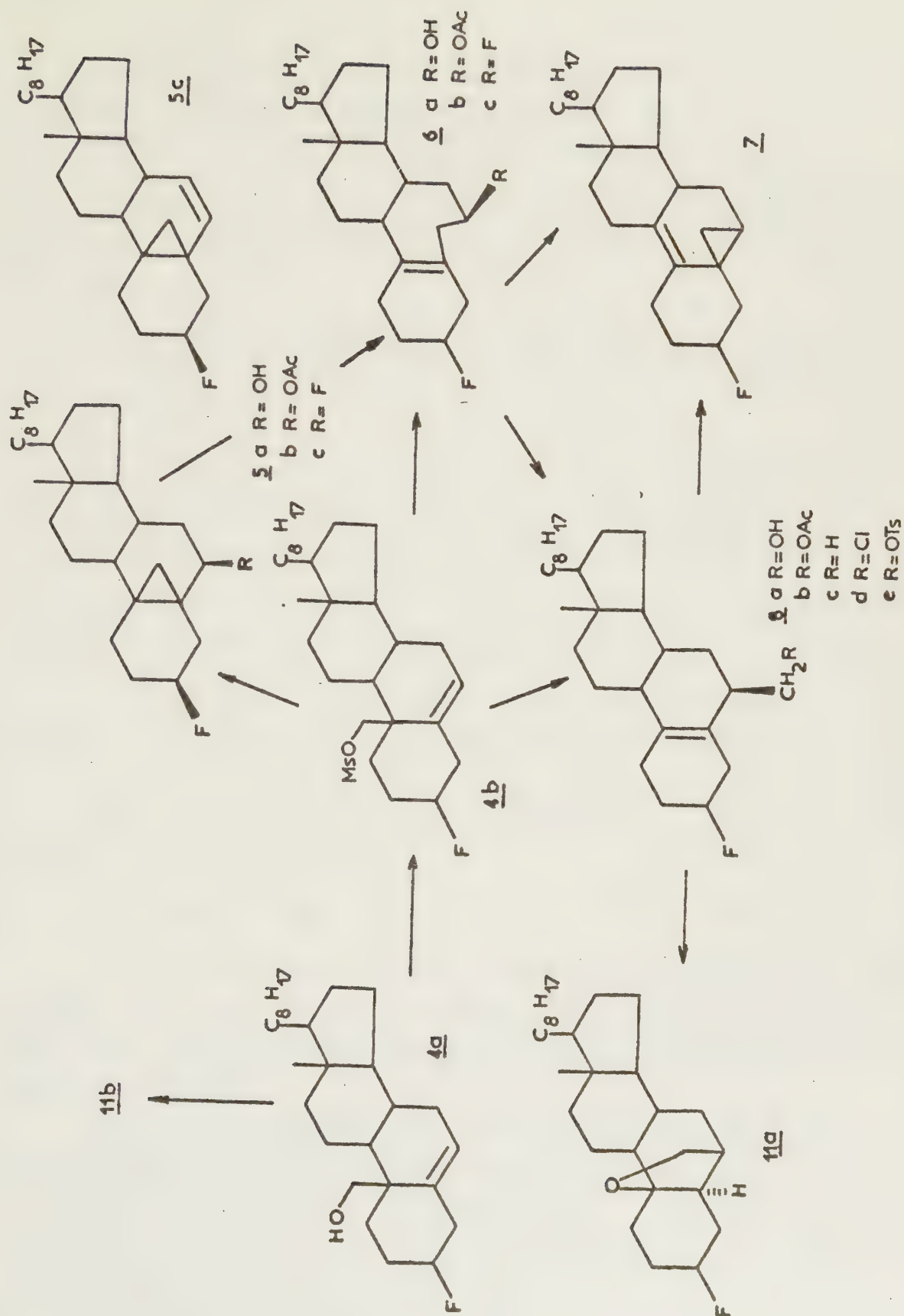
a) Milieu tamponné type 5.

L'hydrolyse tamponnée du mésylate 4b dans un mélange acétone, eau, KOAc permet d'isoler l'alcool 5a et son acétate 5b, l'élimination n'est pratiquement pas observée. Par contre, l'acétolyse tamponnée donne à côté de 15 % de produit d'élimination 5d l'acétate B-homo 6b alors que nous attendions son isomère 5b.

Ceci est dû au fait que l'acétate 5b est instable dans le milieu AcOH/KOAc au reflux. En effet, l'acétate 5b précédemment préparé placé dans un tel milieu s'isomérise en 6b.

b) Milieu non tamponné types 6, 7, 8.

Les dérivés du type 5 en milieu acide évoluent vers les dérivés thermodynamiquement plus stables types 6, 7, 8.



Ainsi, l'alcool 5a après un bref reflux dans un mélange acétone-eau- H_2SO_4 5 % s'isomérise en alcool 6a identique à celui obtenu par réduction de l'acétate 6b.

Les produits 8 thermodynamiquement les plus stables sont obtenus en isomérisant les dérivés 5 ou 6 par un traitement acide plus fort.

Ainsi, l'alcool 6a porté au reflux dans un mélange acétone-eau- H_2SO_4 30 % s'isomérise en alcool primaire 8a ou'on a acétylé en 8b.

L'acétate 6b porté au reflux dans Ac_2O en présence de la quantité stoechiométrique d'acide p.toluènesulfonique fournit le tosylate 8e qui a été réduit par LiAlH_4 en carbure 8c.

L'action de KF dans le diéthylène glycol sur le tosylate 8e a donné uniquement le produit d'élimination 7.

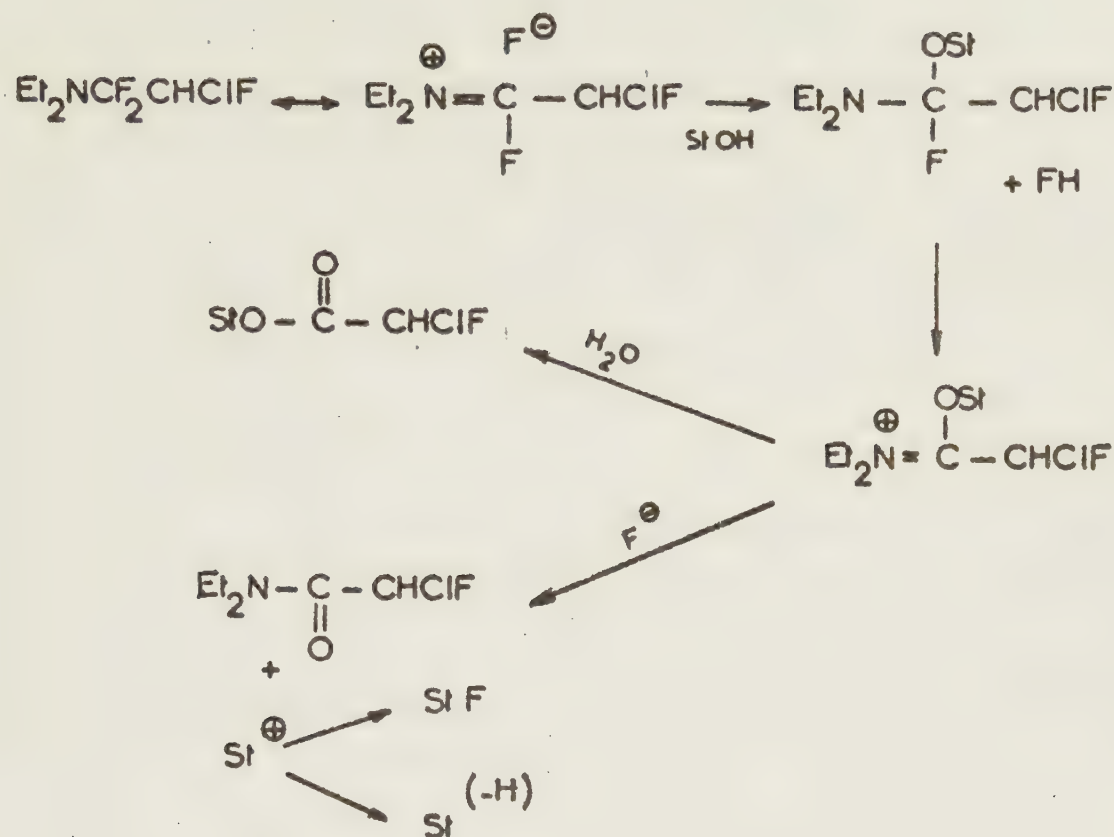
L'alcool 8a au reflux dans le benzène en présence d'acide p.toluènesulfonique se cyclise en éther 11a.

Enfin, la solvolysé du mésylate 4b dans l'acide acétique en présence d'ion chlore fournit le dérivé chloré 8d.

c) Action de $\text{Et}_2\text{N CF}_2 \text{CHClF}$ sur les alcools 4a, 5a, 6a, 8a.

Ce réactif permet d'obtenir ces stéroïdes fluorés à partir de stérois possédant un hydroxyle primaire ou secondaire (27) (28) (29). Ces réactions appartiennent généralement aux types SN_2 ou SNI .

Il y a aussi possibilité d'élimination avec ou sans réarrangement. AYER a proposé le mécanisme suivant :



Sur les stéroïdes hydroxy-19 insaturés en position 5, le réactif fluorant conduit à des dérivés du type 6 et 7 (22) (23).

Nous avons poursuivi l'étude de cette réaction sur les alcools isomères 4a, 5a, 6a et 8a.

Technique :

Les rendements de cette réaction dépendant de la température et du solvant, nous avons effectué l'addition du réactif sur les quatre alcools isomères dans des conditions strictement identiques à savoir :

- Dans le chlorure de méthylène anhydre à -10°C . Le brut de la réaction a été passé rapidement sur une courte colonne d'alumine pour éliminer FH formé, évaporé sous vide puis chromatographié sur florisil.

Résultats.

Les alcools, 4a et 5a en présence d'un léger excès de trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine ont réagi assez lentement. L'avancement de la réaction étant suivi en CCM . (3h et 1h30). Ils ont fourni avec de bons rendements le produit de substitution 6c (Rdt. 60 et 80 %). Le reste était le produit d'élimination, 7.

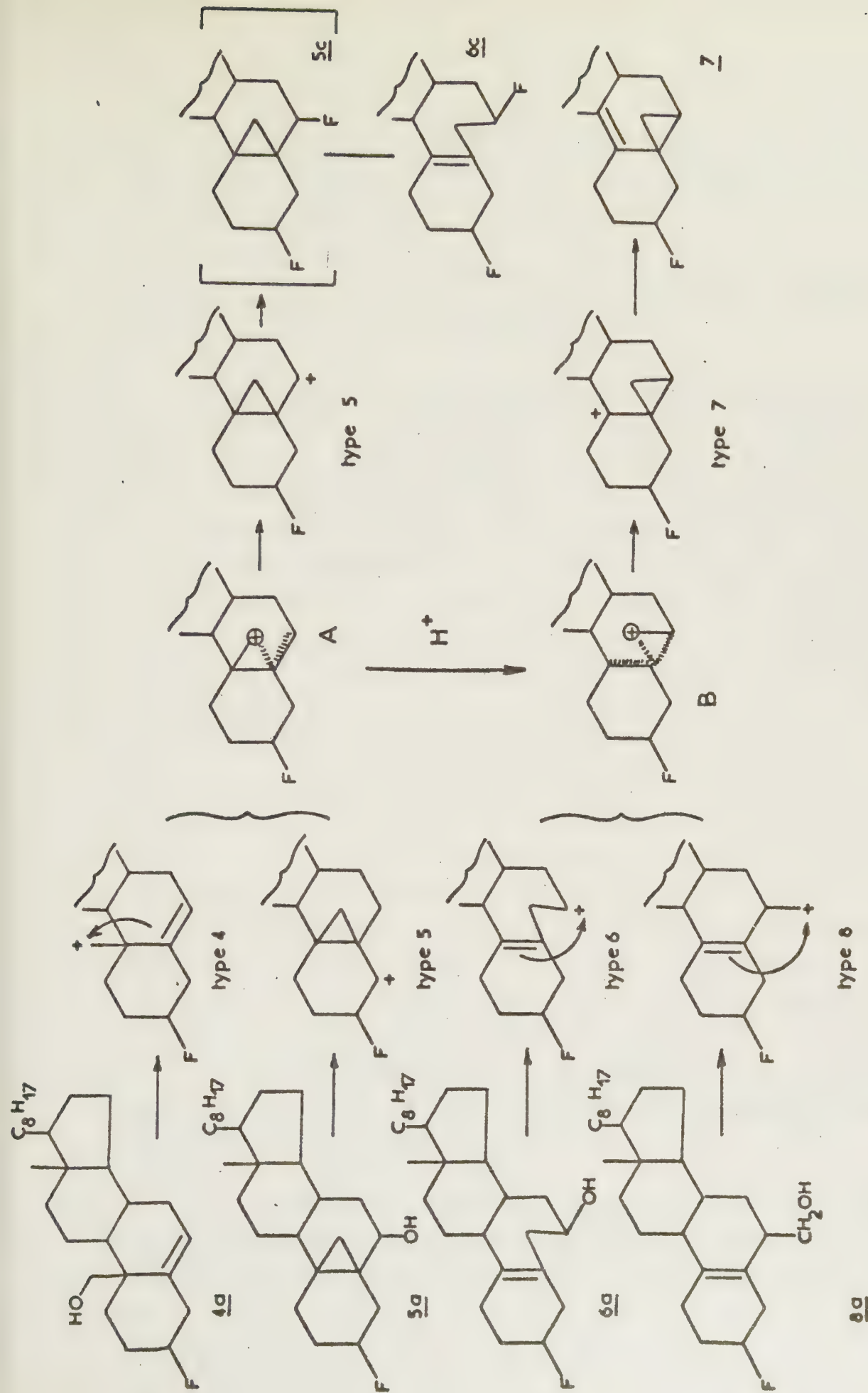
Les alcools 6a et 8a soumis aux mêmes conditions se sont rapidement éliminés en carbure 7 avec un excellent rendement (95 et 100 %).

III - DISCUSSION.

D'après ces résultats, il apparaît que le cation formé par l'élimination du substituant en 19 des stéroïdes insaturés en 5 existe sous les deux formes hybrides A et B qui ont une même géométrie, mais des densités électroniques sur les carbones 5,6,10 et 19 différentes.

a) Formation des composés 5.

Dans des conditions de contrôle cinétique, on forme uniquement l'ion A ce qui conduit par élimination des dérivés 4 et 5 à la forme limite type 5.



Action de Et_2NCF_2 , $CHClF$ sur 4a, 5a, 6a, 8a.

Cet ion ayant sa face β peu encombrée, peut subir aisément ces réactions de substitution: ce qui explique que l'hydrolyse du mésylate 4b ne donne pas le produit d'élimination.

D'autre part, ces dérivés cyclopropaniques α substitués 5 semblent de plus en plus instables au fur et à mesure que le substituant est plus électronégatif.

Nous avons en effet remarqué que l'alcool 5a était plus stable que son acétate 5b qui s'isomérise spontanément en 6b dans des conditions d'acétolyse tamponnée. TADANIER a rapporté (22) que le dérivé cyclo-5 β -19 chloro-6 β se réarrangeait spontanément en quelques heures en composé B_{homo} et il n'existe pas, à notre connaissance, de dérivés cyclopropaniques α fluorés. Il est toutefois vraisemblable que par action de Et₂N-CF₂-CHClF sur les alcools 4a et 5a l'ion type 5 formé est substitué par l'ion F⁻ pour donner le dérivé difluoré 5c que nous n'avons jamais pu saisir. Ce dernier doit en effet, se transformer instantanément en 6c qui est effectivement obtenu.

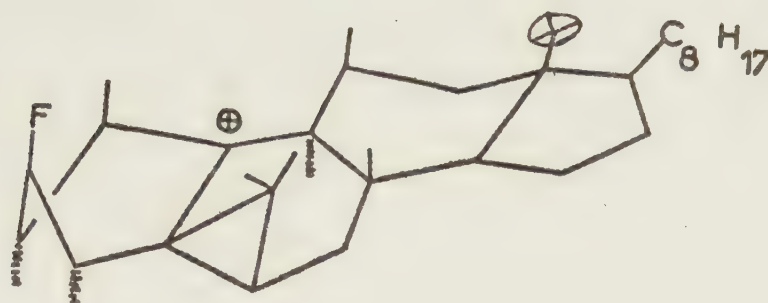
b) Formation des composés 6.7.8.

L'ion B peut être formé dans des conditions de contrôle thermodynamique en passant par l'ion A, ou directement à partir des dérivés 6, 7 ou 8. Ces derniers composés pouvant donc être obtenus à partir de n'importe quel produit de la série alors que les produits 4 et 5 ne pourront jamais être préparés à partir des dérivés 6, 7 ou 8.

Le cation B est en résonance entre les 3 formes limites types 6, 7, 8. La forme 8 étant thermodynamiquement plus stable que la forme 6.

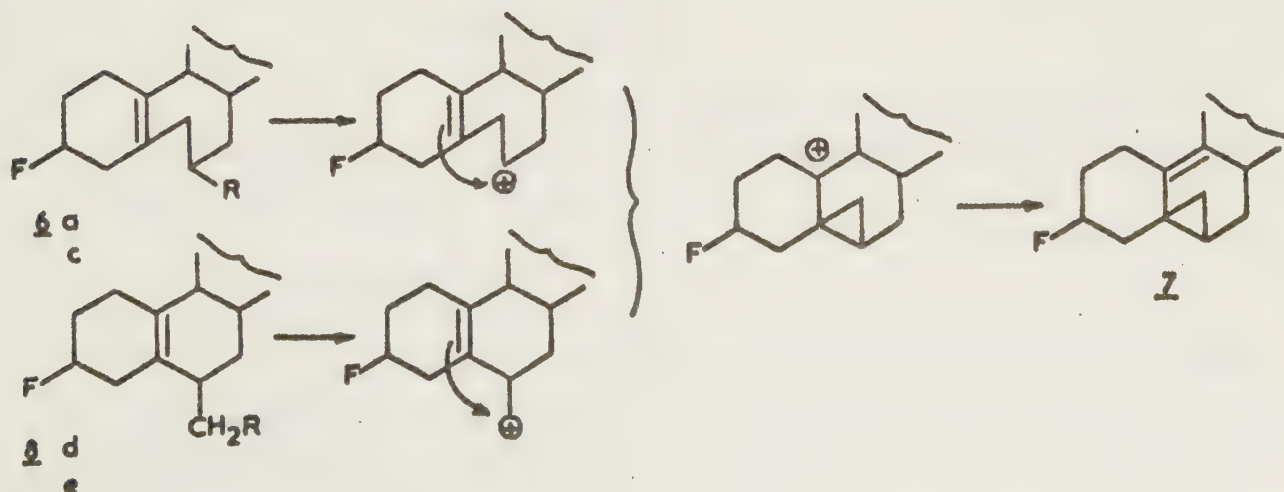
Les cations types 6 et 8 peu encombrés subissent aisément les réactions de substitution, par contre, pour l'ion type 7, le carbonium en 10 est très encombré sur sa face β par

les liaisons axiales 1β , 8β , 11β et par le cyclopropane ce qui défavorise fortement toute substitution. Sa stabilisation ne peut



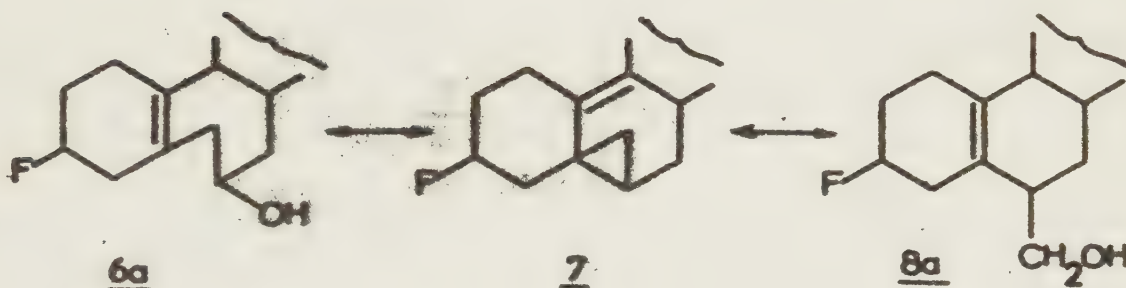
donc se faire que par élimination du proton 9 pour conduire au carbure 7.

Par élimination des substituants des dérivés 6 et 8 les ions formés se stabilisent par participation de la double liaison $\Delta^{5(10)}$ en ion commun type 7 qui conduisent au carbure 7.



Ainsi, l'alcool 6a et le fluorure 6c d'une part, l'alcool 8a et le tosylate 8e d'autre part, s'éliminent pour donner le même produit 7.

Ce carbure intermédiaire 7 permet donc le passage de la série 6 à la série 8 et inversement puisqu'il peut s'hydrater en alcool 6a ou 8a selon la concentration en acide employée.



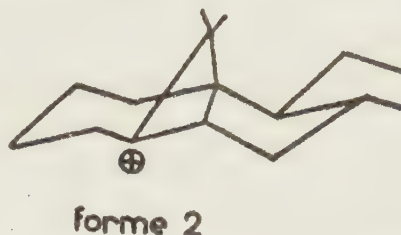
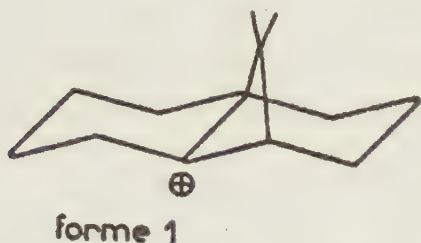
IV - STEREOCHIMIE.

Nous avons souhaité apporter quelques précisions à la stéréochimie des composés 5,6,7,8. au moyen de la RMN du proton et du fluor.

a) Composés 5.

Pour ces composés, une controverse s'est élevée concernant la stéréochimie de la fonction en 6. Il a été supposé qu'une liaison partielle $6\beta:19$ (forme 1) empêchait l'attaque du nucléophile sur la face β . Ceci a fait penser à quelques auteurs (26, 27, 28, 29) que le substituant était 6α ce qui oblige le cycle B à être bateau pour rendre compte de la

faible largeur à mi-hauteur du proton 6α (6 à 7Hz) mais on peut aussi supposer que la forme 2 ayant une liaison partielle 6 : 10 peut apporter une certaine contribution à l'ion hybride A. Ceci entraînerait une substitution 6β .



TADANIER a résolu le problème (25) en synthétisant les deux alcools épimères en 6 et en étudiant l'influence de l'hydroxyle sur le signal des protons cyclopropaniques.

Un hydroxyle ayant pour effet de déblinder un substituant voisin (33) le signal méthylène 19 de l'épimère 6β hydroxylé apparaîtra à des champs plus bas que celui de l'isomère 6α hydroxylé.

Il a ainsi été démontré que les produits de solvolysse tamponnée des mésylates 19 étaient substitués en 6β . De plus, CROSS a fourni une preuve chimique en montrant que le produit de réarrangement était identique à celui obtenu par addition d'un méthylène (réaction de Simmons-Smith) sur la double liaison des stéroïdes hydroxy- 6β insaturés en 5(10). (25).

Les travaux de TADANIER ont été confirmés par notre étude RMN des produits 5a et 5b. Le proton 6α est peu couplé ($W_{1/2}$ =6 et 7Hz respectivement), ce qui n'est compatible qu'avec une structure demi-chaise, le proton 6α faisant un angle projectif de 60° avec les protons 7α et 7β .

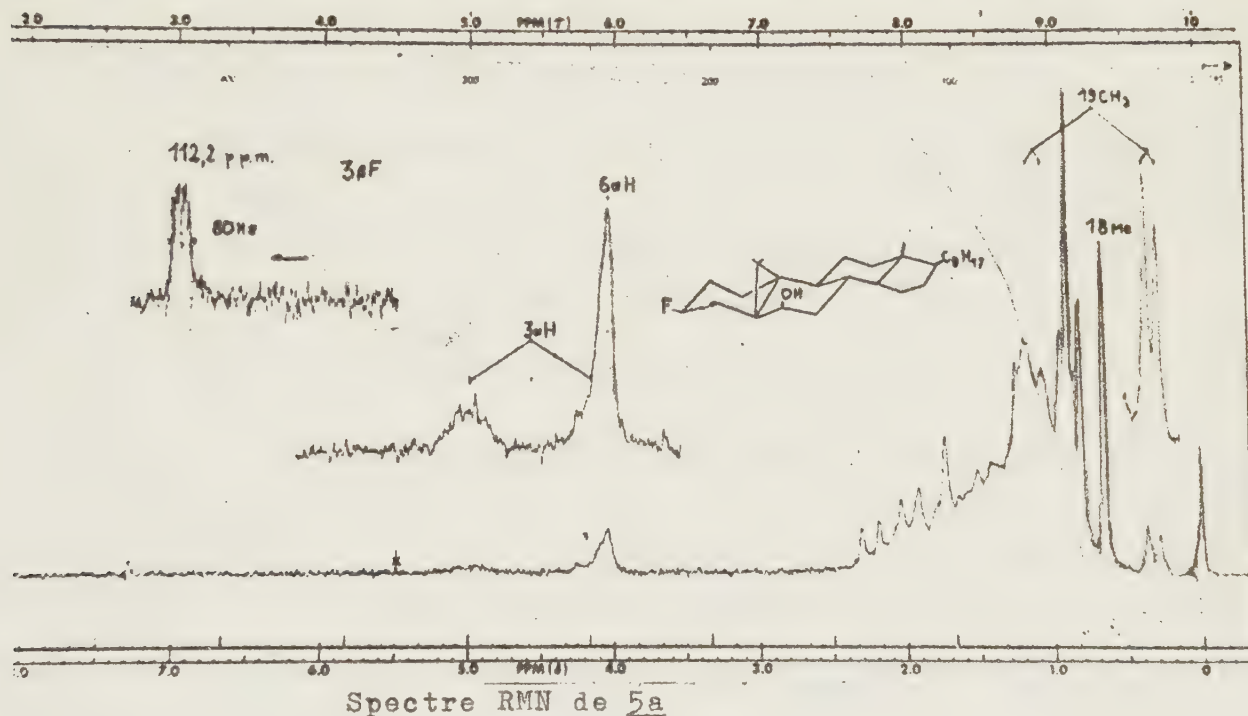
Le signal du proton 3α montre que le fluor a une position équatoriale. On a, en effet, un doublet à 275Hz ($W_{1/2}$ =20Hz).

Ceci est confirmé par la RMN du fluor. Le fluor en 3β résonne sous la forme d'un signal peu couplé.

$$W_{\frac{1}{2}} = J_{\text{gem}} + J_{\text{vic.}} = 78\text{Hz.}$$

Comme on peut lire $J_{\text{gem}} = 50\text{Hz}$ sur le spectre du proton la somme des quatres couplages vicinaux est de 28Hz ce qui est caractéristique d'un fluor équatorial. (34) (35).

Donc, dans les produits 5, les cycles A et B de forme demi-chaise comportent des substitutions 3β équatoriale et 6β axial.



b) Composés 6.

Pour ces composés, certains auteurs doutent de la stéréochimie en 7 (30) (36).

Nos résultats nous conduisent à attribuer la stéréochimie β à cette substitution.

Pour les produits 6a, 6b, 6c le proton 3α donne en RMN un doublet centré à 288Hz dont chaque composante a une largeur

à mi-hauteur de 15Hz, le fluor 3β résonne sous forme d'un multiplet de $W_{\frac{1}{2}}=105\text{Hz}$. Ces valeurs sont identiques à celles observées pour les dérivés fluoro- 3β $\Delta^{5(10)}$. (37).

Les modèles Dreiding montrent que les liaisons 3β et 7β ont des positions exactement symétriques par rapport à la double liaison $\Delta^{5(10)}$.

Donc, si la substitution est 7β nous aurons le signal dû au proton 7α semblable à celui du proton 3α c'est-à-dire un multiplet $W_{\frac{1}{2}}$ à 15Hz.

Si la substitution est 7α , nous aurons deux couplages diaxiaux d'où un couplage total d'environ 25Hz.

Expérimentalement, pour les produits 6a et 6b, nous trouvons 15Hz.

De plus, en RMN du ^{19}F , le fluor en 7β de 6c donne un massif $W_{\frac{1}{2}}=100\text{Hz}$ semblable à celui du fluor 3β .

La substitution 7 est donc bien β .

D'autre part, l'examen du processus réactionnel conduit à la même conclusion : en effet, la liaison partielle 5-6 de l'ion B empêche l'attaque du nucléophile sur la face α ce qui entraîne la formation d'un produit substitué en 7β .

Le phénomène est en tout point semblable à celui de la substitution de l'ion i-stéroïde.

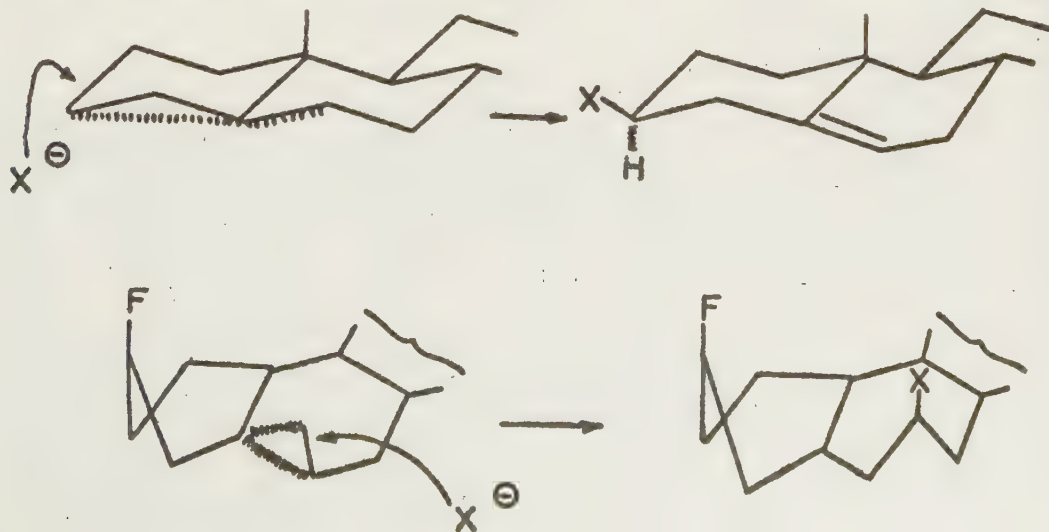


TABLEAU R.M.N. des composés 5, 6, 7.

	3 α H	6 ou 7 H	18 Me	19 CH ₂	3 β F	7 β F
5a	275 d J = 50 W $\frac{1}{2}$ = 19	243 6 α H W $\frac{1}{2}$ = 7	40	(1) 17,22 - (64,69)	112,2 W $\frac{1}{2}$ = 78	
5b	274 d J = 50 W $\frac{1}{2}$ = 22	6 α H 352 W $\frac{1}{2}$ = 6	40,5	(1) 20,25 - (74,79)		
5d	268 d J = 50 W $\frac{1}{2}$ = 23	6 et 7 H (2) 311, 320, (339, 348) d J = 2	40	(3) 31, 36 - (x,x)		
6a	287 d J = 50 W $\frac{1}{2}$ = 12	7 α H 242 W $\frac{1}{2}$ = 15	43		114,7 W $\frac{1}{2}$ = 102	
6b	288 d J = 50 W $\frac{1}{2}$ = 14	7 α H 307 W $\frac{1}{2}$ = 15	43			
6c	287 d J = 50 Les 2 signaux sont superposés	7 α H	44		114,7 W $\frac{1}{2}$ = 110	96,7 W $\frac{1}{2}$ = 100
7	296 d J = 50 W $\frac{1}{2}$ = 10		41	38	121,5 W $\frac{1}{2}$ = 120	

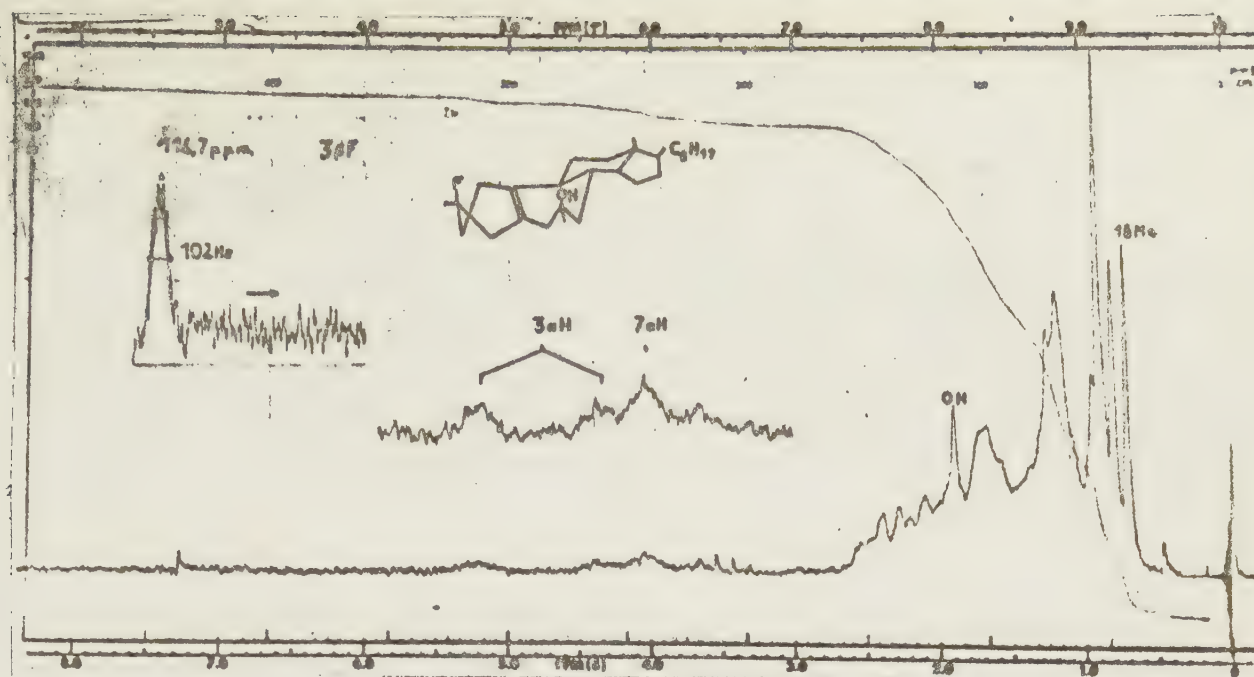
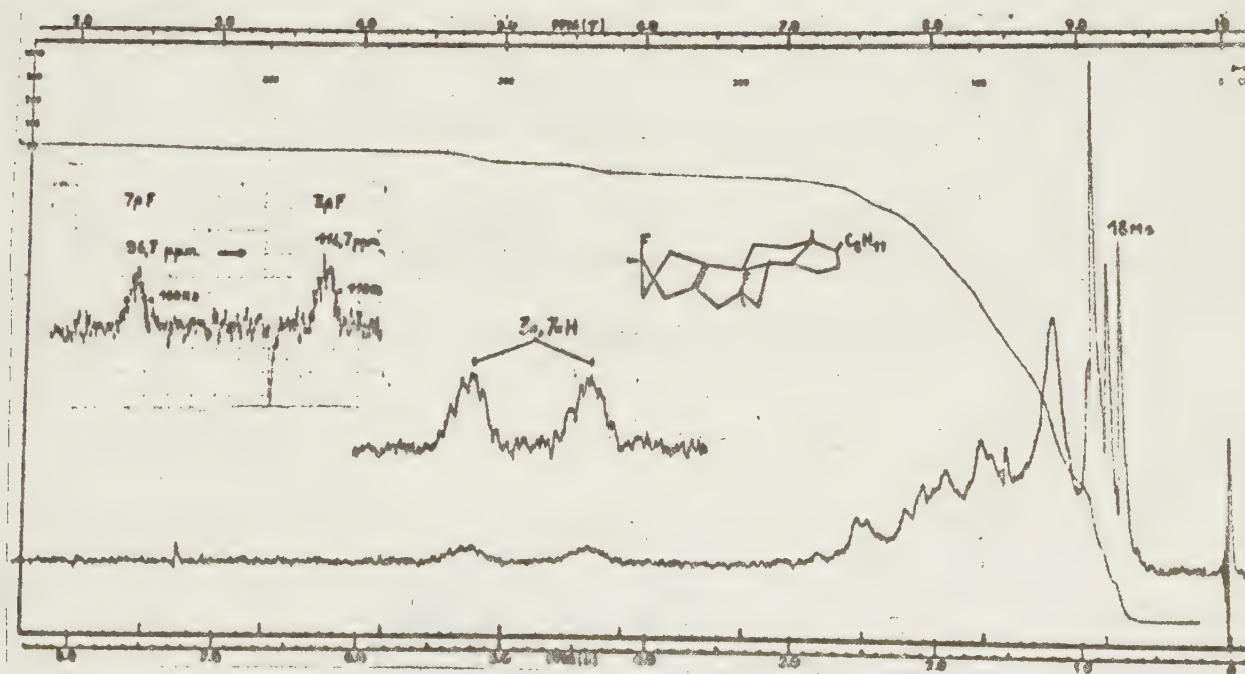
d : doublet

m : multiplet

1) Calculés en traitant les deux premiers signaux comme un système AB.

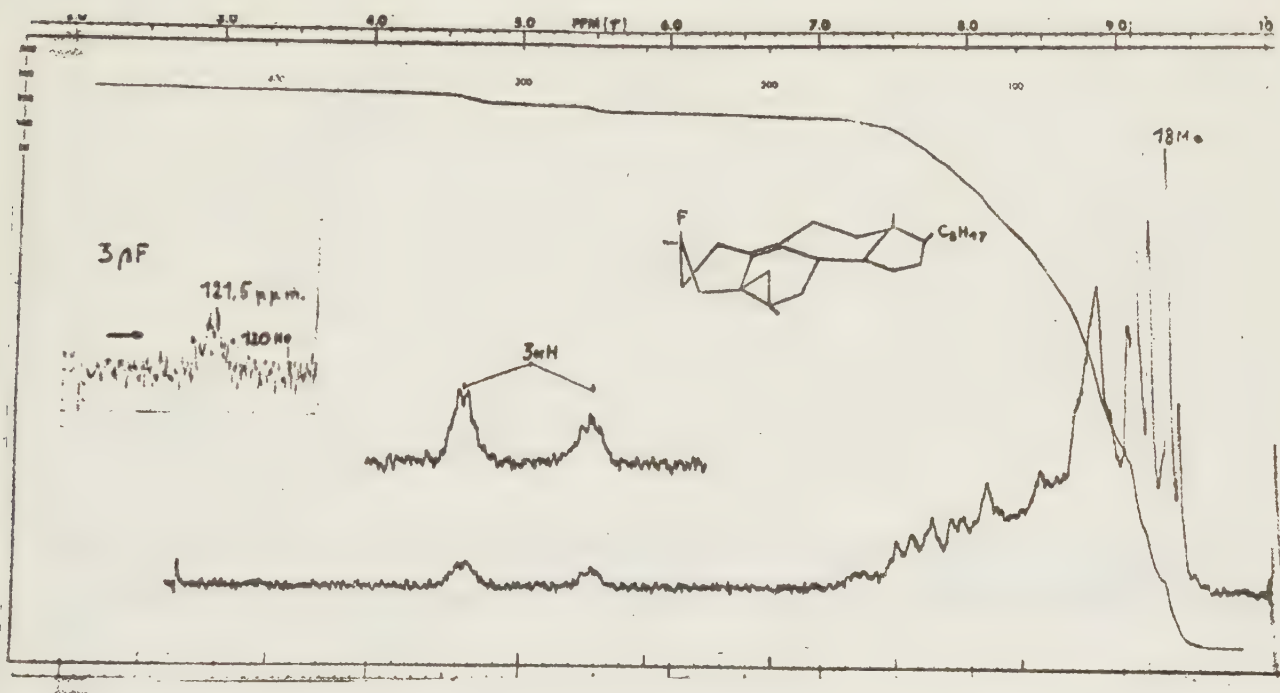
2) Partie AB du système ABX formé par les protons 6 et 7 (AB) et 8 β (X)

3) Ne peuvent être calculés les deux premiers pics étant superposés au massif méthylénique

Spectre RMN de 6aSpectre RMN de 6c.

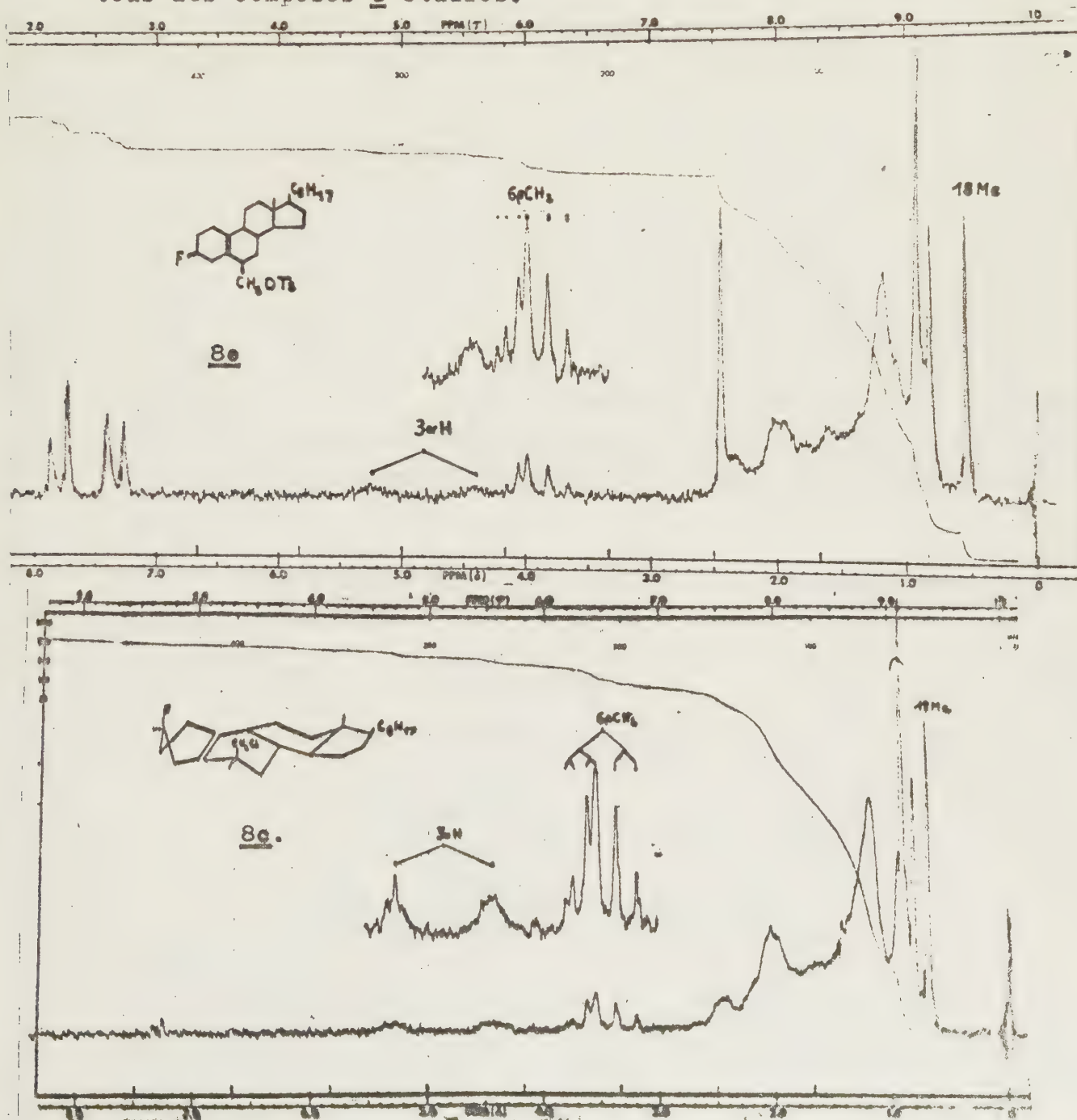
c) Composé 7.

La structure du cycle A est ici aisément déterminée par l'étude des spectres RMN du proton où le proton 3α est équatorial ($W_{\frac{1}{2}}=10\text{Hz}$) et par la RMN du fluor où le noyau 3β se présente sous forme d'un signal large ($W_{\frac{1}{2}}=120\text{Hz}$) caractéristique d'un fluor axial fortement couplé avec les protons 2α et 4α .

Spectre RMN de 7.

d) Composé 8.

Le cycle A se présente ici encore sous la forme d'une demi-chaise avec la substitution 3β axiale comme pour les dérivés 6. Le proton 3α apparaît en effet comme un doublet centré à 290Hz avec une largeur à mi-hauteur de 15Hz dans tous les composés 8 étudiés.

Spectres RMN de 8e et 8c.

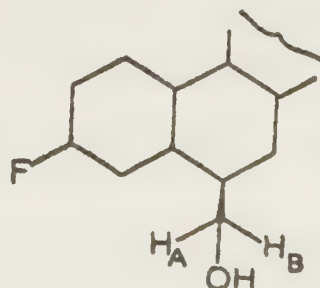
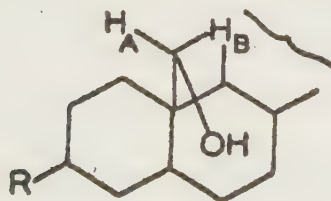
TROISIEME PARTIE

Les résultats de notre étude sur la réactivité des stéroïdes hydroxylés en $19 \Delta^5$ (4) (18) nous ont amené à étudier les signaux RMN des protons des méthylènes α oxygénés (38)

Nous avons étudié deux groupes de stéroïdes possédant de tels méthylènes.

A) Stéroïdes hydroxy-19

B) Stéroïdes hydroxyméthyl-6 β



A - Stéroïdes hydroxy-19.

La libre rotation du méthylène 19 peut être empêchée par l'existence d'une liaison hydrogène entre le proton de l'hydroxyle et un substituant électronégatif en position 5 ou 6. (Ex. : double liaison Δ^5 , époxyde $5\beta : 6\beta$, hydroxyle 6β) ou par remplacement de l'hydroxyle par un substituant encombrant (-OAc, OMs). On peut enfin figer entièrement la structure par création d'un pont éther entre les carbones 6 et 19.

Si les deux protons H_A et H_B sont équivalents, on observera leur résonance sous forme d'un système A_2 dans le cas contraire, on sera en présence d'un système AB.

I - Composés dans lesquels la rotation des méthylènes est empêchée.

Seront décrits ici les stéroïdes 19 hydroxylés insaturés en position 5, leurs esters, leurs époxydes et les produits d'ouverture de ces derniers.

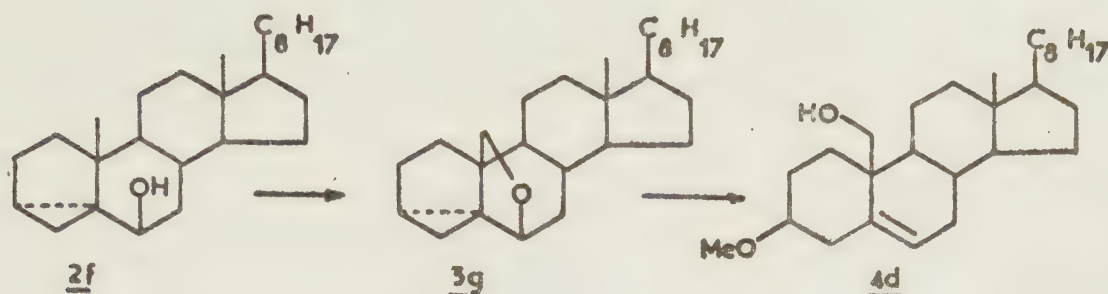
a) Préparation :

La méthode employée pour obtenir les stéroïdes 19 hydroxylés, Δ^5 diversément substitués en 3 est celle décrite par KALVODA et Coll. (12) (39) (40). Les composés 1, sous l'action d'un acide hypohalogéneux conduisent aux halohydrines correspondantes 2 qui, par cyclisation avec $Pb(OAc)_4$ fournissent les éthers halogénés 3. Ceux-ci, après réduction par le zinc dans l'acide acétique donnent les dérivés 19 hydroxylés cherchés.

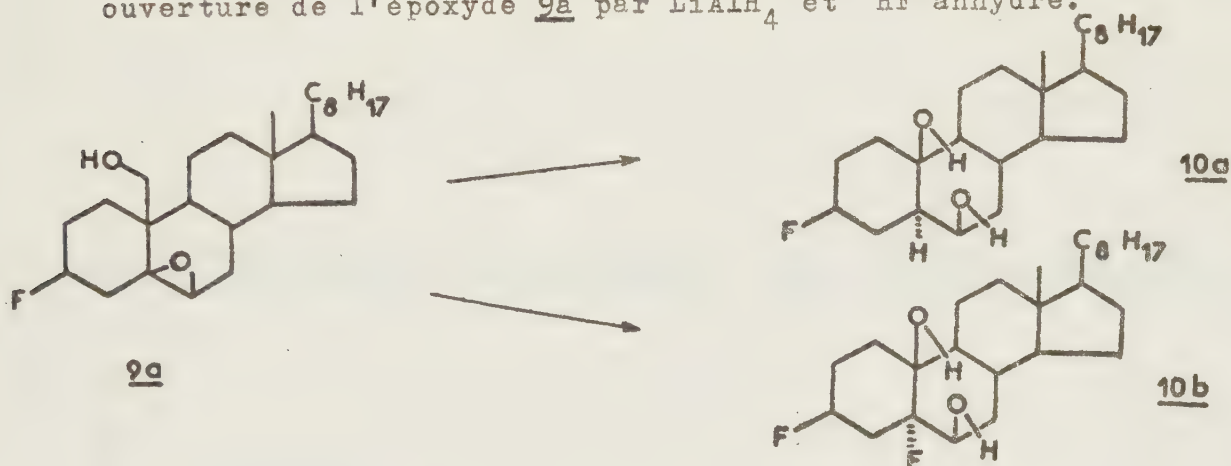
Le méthoxy- 3β hydroxy-19 cholestène-5 4d a été préparé différemment :

- L'i-cholestérol 2f obtenu selon la méthode de PATEL et PEAL (41) a été cyclisé par $Pb(OAc)_4$ en cyclo- 3α , 5α époxy- 6β : 19 (5) cholestane 3g d'après la technique de MORIARTY et D'SILVA (42).

Par méthanolyse de cet éther, on obtient avec un excellent rendement le méthoxy-3 β -hydroxy-19 cholestène-5. 4d (43).



Les esters et les époxydes ont été préparés directement à partir des dérivés hydroxy-19 Δ^5 . Les diols 10 ont été préparés par ouverture de l'époxyde 9a par LiAlH_4 et HF anhydre.



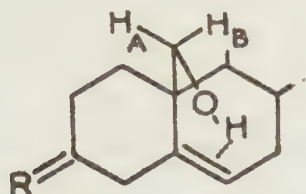
Nos études précédentes ont montré que l'hydroxyle en position 19 induisait l'époxydation sur la face β de la molécule à travers un complexe de transition entre la double liaison, le péracide et l'hydroxyle, stabilisé par liaison hydrogène (4).

b) Résultats:

- Dérivés hydroxy-19 Δ^5 .

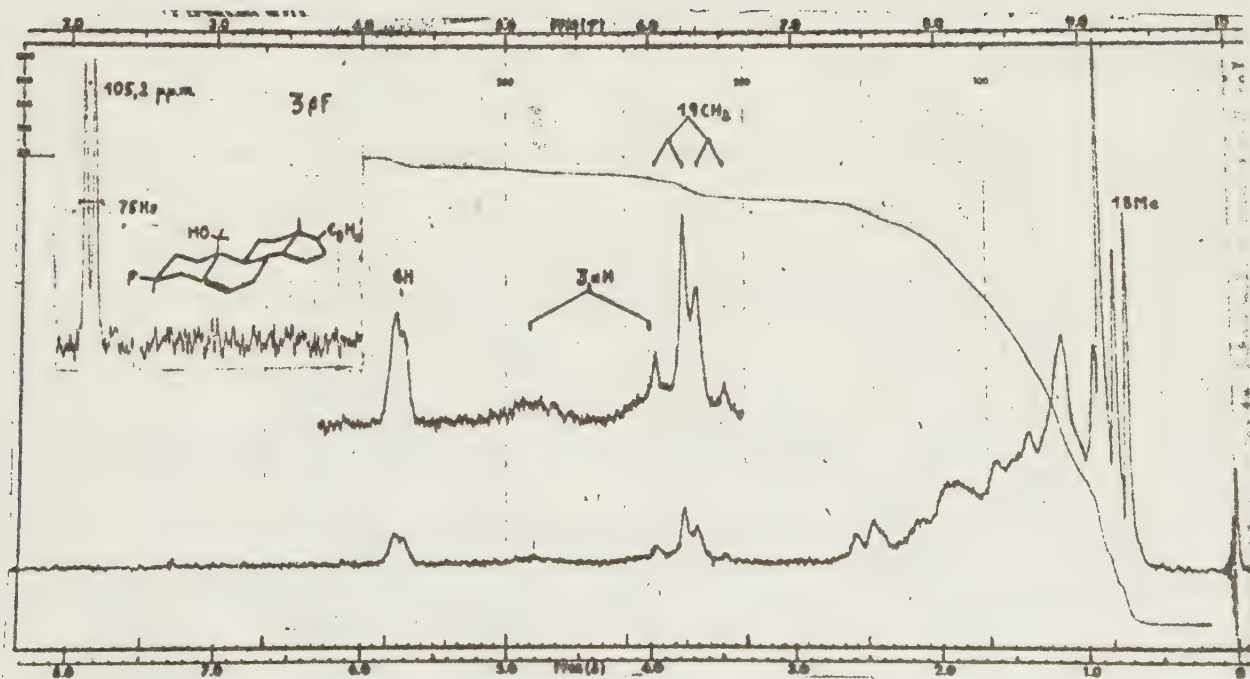
Le spectre IR dilué en solution $5 \cdot 10^{-3} \text{M}$ dans CCl_4 montre pour ces produits l'existence de deux bandes, l'une correspondant à la partie libre de l'hydroxyle à 3632 cm^{-1} , l'autre due à la partie de l'hydroxyle liée avec les électrons π de la

double liaison à 3585 cm^{-1} (tableau IR). L'empêchement à la libre rotation du méthylol se traduit en RMN par une mauvaise résolution du signal du méthylène 19. On reconnaît cependant un système AB puisque dans la partie liée le proton H_B se trouve blindé par la double liaison Δ^5 . (tableau RMN I).



$$|J_{AB}| = 11\text{ Hz}$$

$$\Delta\nu = 16\text{ Hz}$$



Spectre RMN de 4a.

TABLEAU I

Produit	$3\alpha\text{ H}$	6H	18 Me	19 CH ₂	$ J_{AB} $	$\Delta v = \sqrt{D_2 - J_2}$
<u>4a</u>	265 d J=50	345 d J=5	44	223	11	13
<u>4d</u>	183	345 d J=5	45	221	11	15,5
<u>4e</u>	276 t J=7	346 d J=5	56	223	12	18,4
<u>4f</u>	275 t J=7	343 d J=5	51	221	12	17,4
<u>4g</u>		(4H) s 356	55	240	0	
<u>9a</u>	278 d J=50	179	42	231	12	34
<u>9e</u>	279 d J=50	187	50	235	12	38,3
<u>10a</u>	275 d J=50	223	44	226	13	25,8
<u>10b</u>	297 d J=50	224	43	237	13	23,8
<u>4d</u>	265 d J=50	343 d J=5	43	258	10	12,5
<u>4e</u>	261 d J=50	337 d J=5	41	252	11	27,9
<u>4h</u>	276 d J=7	348 d J=4	49	255	11	31,7

TABLEAU IR. I

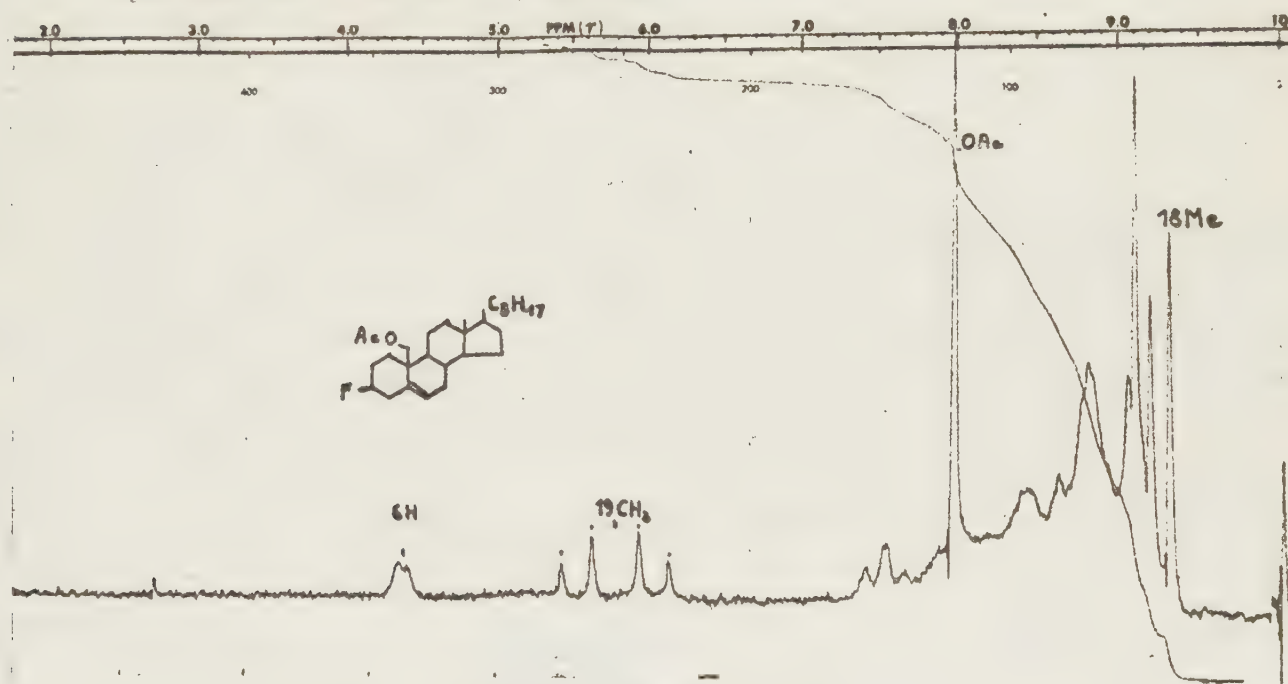
Vibrations ν_{OH} (cm^{-1})

		19 OH	6 β OH	
	:	Libre	:	Associé
	:		:	
<u>4a</u>	:	3632	:	3587
	:		:	
<u>4d</u>	:	3632	:	3585
	:		:	
<u>4e</u>	:	3632	:	3587
	:		:	
<u>4f</u>	:	3632	:	3587
	:		:	
<u>4g</u>	:	3632	:	
	:		:	
<u>9a</u>	:		:	3550
	:		:	
<u>9b</u>	:	3631	:	
	:		:	
<u>9c</u>	:		:	3542
	:		:	
<u>10a</u>	:		:	3542
	:		:	3620
<u>10b</u>	:		:	3555
	:		:	3620

Pour l'hydroxy-19 androstène-4 dione-3,17 4g, la présence d'un carbonyle conjugué en 3 rend impossible la liaison de l'hydroxyle avec les électrons π de la double liaison Δ^4 . La libre rotation du méthylol devient alors possible, on observe donc en IR une bande OH libre unique à 3635 cm^{-1} et en RMN un pic unique (système A_2).

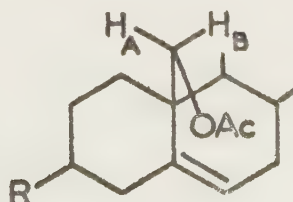
- Acétates-19.

La rotation des composés 4c et 4h de l'acétoxy méthyl est empêchée en raison même de l'encombrement du groupe ester. Le proton H_B blindé par la double liaison se trouve magnétiquement différent du proton H_A . On observe un système AB très net. (Tableau I).



Spectre RMN de 4c

On a le même phénomène pour le mésylate 4b.



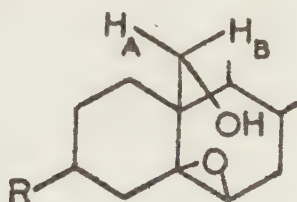
$$|J_{AB}| = 11\text{ Hz}$$

$$\Delta\nu = 30\text{ Hz}$$

- Epoxydes 5 β : 6 β 9a et 9c.

Le spectre IR en solution $5 \cdot 10^{-3} M$ dans CCl_4 des époxydes 5 β : 6 β montre que l'hydroxyle est entièrement lié à l'oxygène époxydique. On observe, en effet, une bande unique vers 3550 cm^{-1} . (voir tableau IR.).

La rotation du méthylène est encore impossible, le proton H_B sera blindé par l'époxyde, un système AB sera encore obtenu : (voir tableau I).



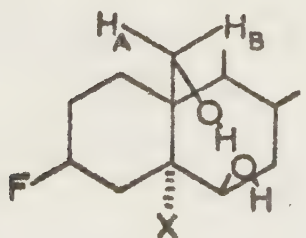
$$|J_{AB}| = 12 \text{ Hz}$$

$$\Delta \nu = 35 \text{ Hz.}$$

- Diols 6 β : 19 10a et 10b.

Le spectre IR. dilué présente deux bandes, l'une vers 3620 cm^{-1} due à la vibration OH libre de l'hydroxyle 6 β . l'autre vers 3450 cm^{-1} due à la vibration OH liée de l'hydroxyle 19. La bande OH libre de l'hydroxyle 19 a disparu montrant que la rotation du méthylol est empêchée. (tableau IR.).

En RMN., on observe encore un système AB (tableau I).



$$|J_{AB}| = 13 \text{ Hz}$$

$$\Delta \nu = 23 \text{ Hz}$$

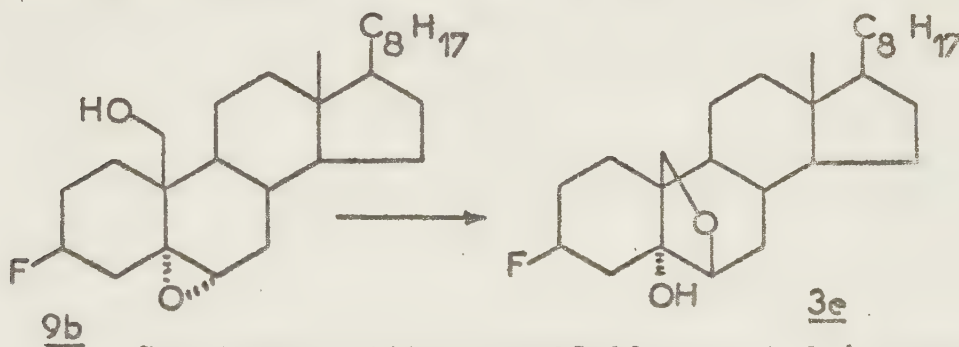


III - Composés dans lesquels le méthylène est fixé par un pont éther.

a) Préparation.

Pour préparer ces éthers, nous avons utilisé la méthode de BOWERS et Coll.(44) et cyclisé par $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ dans le benzène les alcools 6β 2. Pour cela, nous avons préparé la bromhydrine 2d du fluorure de cholestéryle 1a (45). Cette bromhydrine, en milieu basique, fournit l'époxyde 5β : 6β . Ce dernier ouvert par LiAlH_4 , HF anhydre et par l'eau en milieu acétone acide périodique (46) donne les alcools 6β correspondants 2a, 2b, 2e. L'oxydation de ces alcools par le tétraacétate de plomb fournit respectivement les éthers 3a, 3b, 3f.

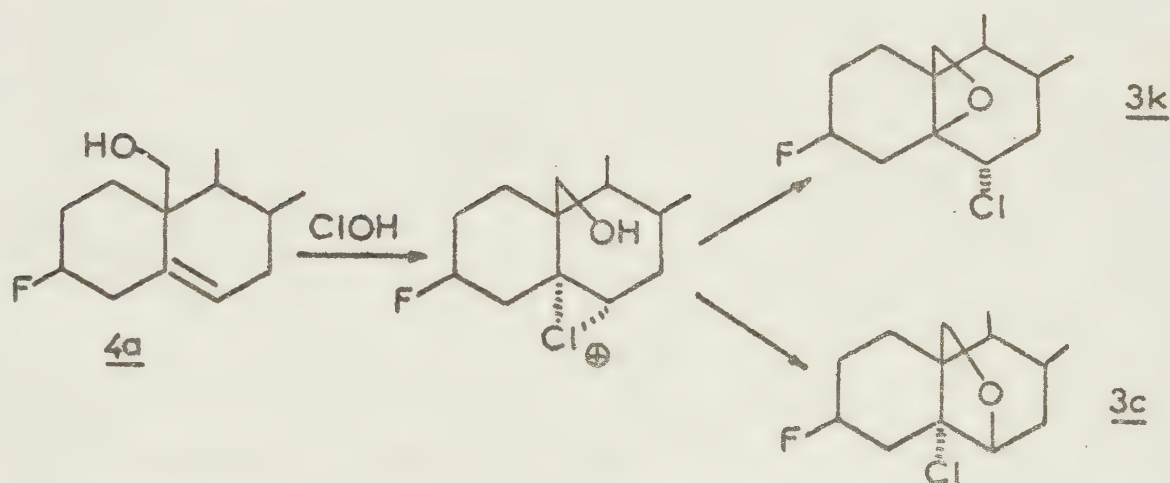
La réduction par LiAlH_4 de l'acétate 3f conduit à l'éther 3e qui a été aussi obtenu par isomérisation acide du fluoro- 3β époxy- 5α : 6α hydroxy-19 (5a) cholestane 9b.



Des transpositions semblables sont fréquemment observées (5) (47) (48).

La chlorhydrine 2c a été obtenue directement par action du chlorure de chaux en milieu acide sur le fluorure de cholestéryle.

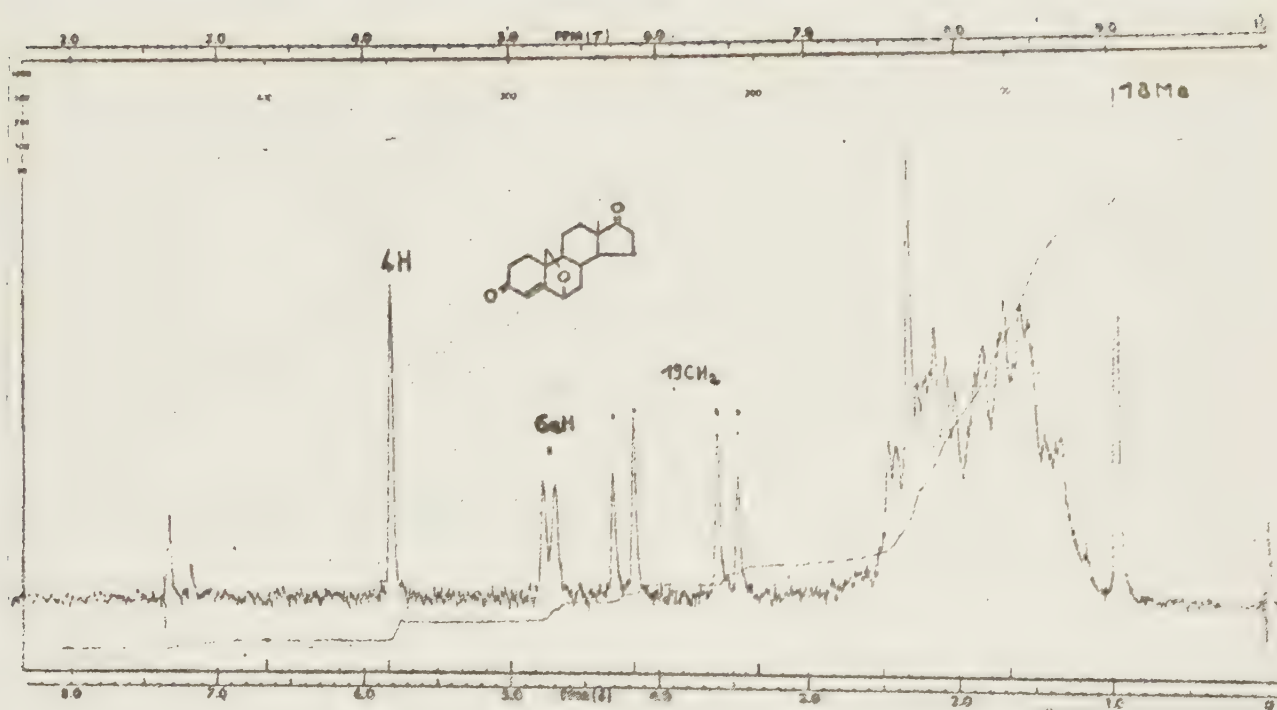
Son oxydation par $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ conduit à l'éther 3c qui est aussi obtenu par l'action du chlorure de chaux en milieu acide sur le fluoro-3 β -hydroxy-19-cholestène-5 4a. Cette réaction fournit à côté de l'éther 3c l'oxétane 3k avec un faible rendement.



b) Résultats.

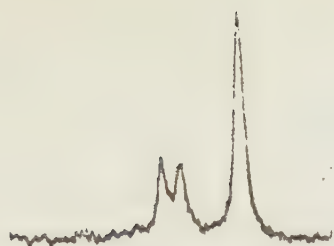
Les protons H_A et H_B étant ici géométriquement différenciés, le système AB apparaîtra quand un des protons sera magnétiquement différent de l'autre. Ainsi, les éthers 3i et 3g qui ont leur proton H_A blindé respectivement par une double liaison et un cyclopropane présentent un système AB très

net $\Delta\nu$ = 41 et 30 Hz.

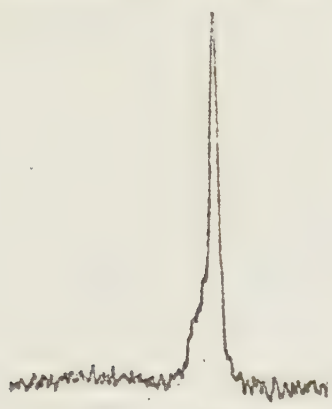


Spectre RMN de 3j

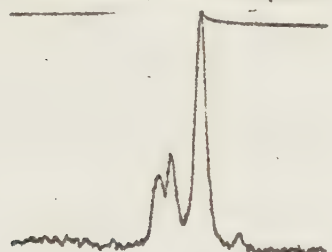
Par contre, pour les éthers 3a , 3b , 3c , 3e , 3f le méthylène se présente sous forme d'un système A₂ puisque aucun substituant ne modifie le glissement chimique de l'un des deux protons. Pour l'éther 3d, on constate un système AB ($\Delta\nu$ = 11 Hz) vraisemblablement dû à la grosseur de l'atome de brome qui influe sur le proton B. (voir p.46).



X = H
Système A₂



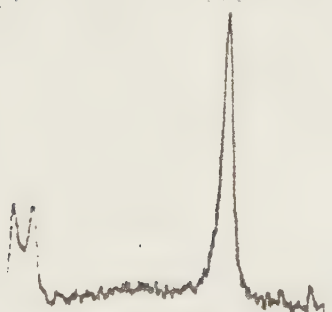
X = F
Système A₂



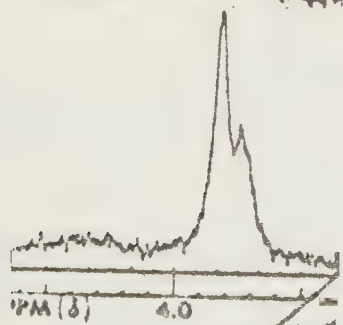
X = Cl
Système A₂



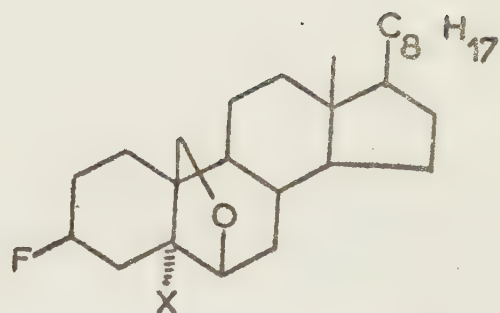
X = Br
Système AB



X = OAc
Système A₂



X = OH
Système A₂



Signaux RMN du méthylène 19 et du proton 6 α des époxy
6 β : 19

TABLEAU RMN II.

Epoxy-6 β : 19

	3α H	6α H	18 Me	19 CH ₂	$ J_{AB} $	$\Delta\nu = \sqrt{\nu_2^2 - J_2^2}$
<u>3a</u>	265 d J=47	240 d J=5	43	224	0	
<u>3b</u>	279 d J=50	230	42,5	228	0	
<u>3c</u>	291 d J=49	240 d J=4	42	232	0	
<u>3d</u>	296 d J=50	244 d J=5	41	230	9	11,1
<u>3e</u>	282 d J=52	227	43	230	0	
<u>3f</u>	273 d J=54	273	42	225	0	
<u>3g</u>		242 d J=4	45	220	8	30
<u>3j</u>	349 s	284 d J=6	58	233	8	41,2
<u>3k</u>	291 d J=50	260	43	259	6	9,2

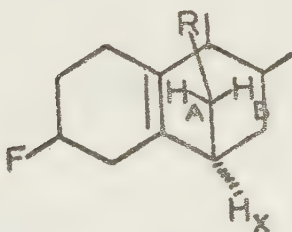
De même, pour l'oxétane 3k où le chlore 6α équatorial modifie aussi le glissement chimique du proton B ($\Delta\nu = 9\text{Hz}$) (voir tableau II).

B - Série hydroxyméthyl-6 β

a) Préparation.

L'étude des réactions de solvolysé et d'acétolyse des mésylates-19 nous a permis d'obtenir le fluoro-3 β hydroxyméthyl-6 β $\Delta^{5(10)}$ cholestène 8a et ses dérivés 8. (18).

Si les protons H_A et H_B ne sont pas équivalents, le signal des protons du méthylène 6 β apparaîtra sous la forme de la partie AB d'un système ABX formé par les deux protons du méthylène 6 β et par le proton 6α (H_X).



On sait qu'un tel système se compose théoriquement d'un ensemble de deux quadruplets se recouvrant plus ou moins pour la partie AB (49).

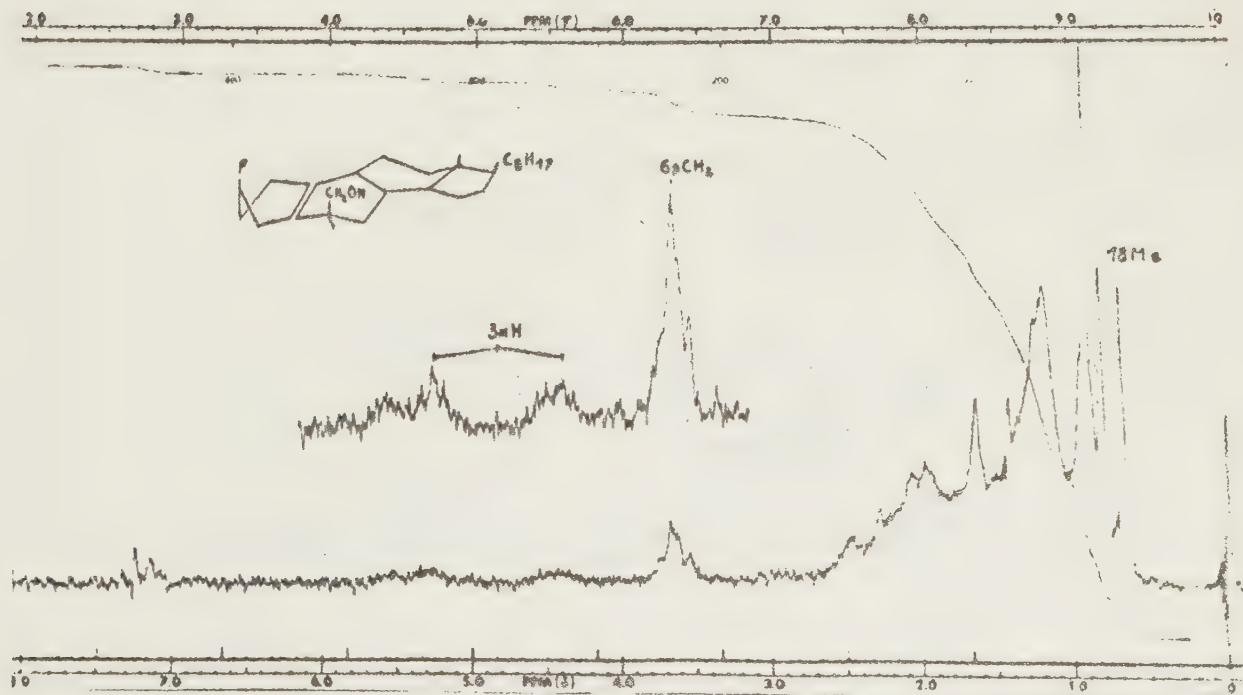


La partie X sera, dans notre cas, invisible, étant noyée dans le massif méthylénique de la molécule.

Nous devons donc nous attendre à observer un nombre de raies compris entre 2 si le méthylène-6 β est libre (système A_2X) et 8 pour un système ABX vrai.

b) Résultats.

Le fluoro-3 β hydroxyméthyl-6 β $\Delta^{5(10)}$ cholestène 8a ne présente pas en IR dilué de bande OH liée avec les électrons π de la double liaison $\Delta^{5(10)}$ mais une bande OH libre unique à 3637 cm^{-1} . Le méthylol tourne donc librement, ce qui se traduit en RMN par un signal mal résolu à 220Hz ($W_{\frac{1}{2}}=8\text{Hz}$) (voir p. 50). Par acétylation de l'alcool 8a, on obtient l'ester 8b dont l'acétate n'est pas suffisamment encombrant pour empêcher la rotation du méthylène. Comme dans le cas de l'alcool 8a on observe un signal mal résolu à 248 Hz. (voir spectre p.33).



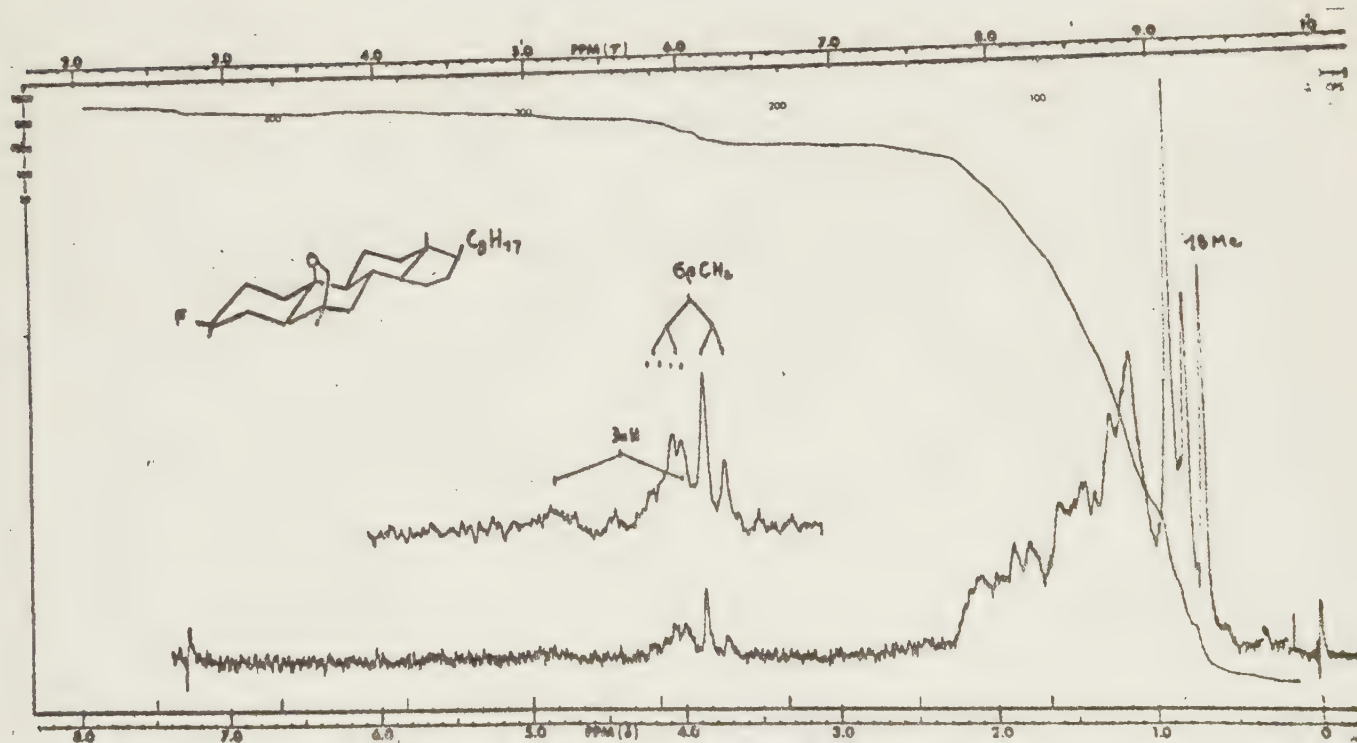
Spectre RMN de 8a

TABLEAU RMN III

	3 α H	6 β CH ₂	18 Me
8a	291 d J = 50 W _{1/2} = 15	220	41
8b	290 d J = 50 W _{1/2} = 15	248	41
8c	291 d J = 50 W _{1/2} = 15	6 méthyl 60 d J = 8	42
8d	292 d J = 50 W _{1/2} = 15	192 , 203 - (216 , 227) dédoublés J = 5	41
8e	290 d J = 50 W _{1/2} = 14	220 , 229 - (242 , 251) dédoublés J = 5	33
11a	264 d J = 50 W _{1/2} = 20	223 , 232 - (242 , 251) dédoublés J = 4	43
11b	281 d J = 48 W _{1/2} = 7	(203 , 211) - 234 , 242 ↖ dédoublés J = 2	43

Par contre, pour le tosylate 8e ou le chlorure 8d qui ont un méthylène figé, on voit apparaître la partie AB d'un système ABX comprenant 6 bandes. Les raies 5 et 6, et 7 et 8 étant pratiquement confondues. (voir spectres p.33 et 49).

Si le méthylène 6β est figé par formation d'un pont époxy 6β méthyl : 10, on obtient le même spectre de 6 bandes où les raies 1 et 2, 3 et 4 pour 11b et 5 et 6, et 7 et 8 pour 11a sont confondues. (tableau III).



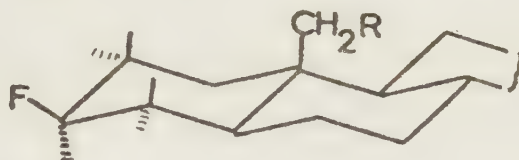
Spectre RMN de 11a.

c) Résonance Magnétique Nucléaire du ^{19}F .

Nous avons étudié la Résonance Magnétique Nucléaire du noyau ^{19}F des différents produits fluorés.

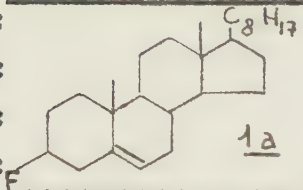
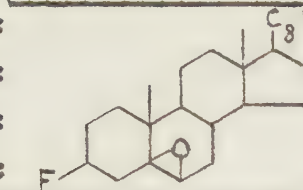
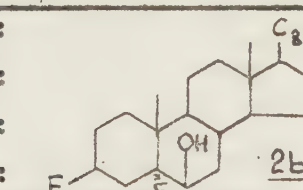
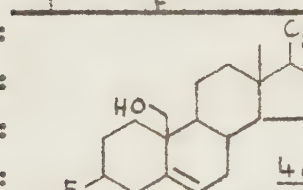
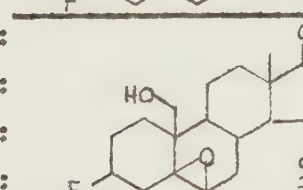
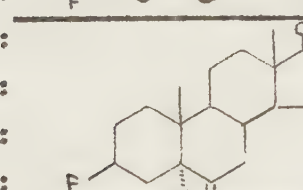
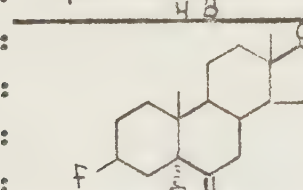
Les signaux dûs au fluor 3β de configuration équatoriale ont l'aspect d'un doublet bien résolu de largeur à mi-hauteur comprise entre 70 et 80 Hz.

Déterminant avec précision sur le spectre du proton ^1H la constante de couplage J_{gem} de l'ordre de 50 Hz, on peut attribuer la différence de 20 à 30 Hz à la somme des constantes des couplages $J_{\text{vic.}}$ avec les 4 protons voisins. Les angles

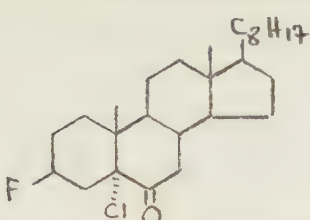
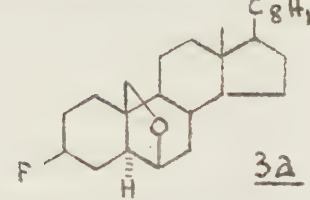
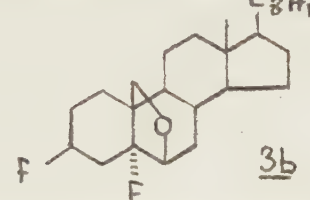
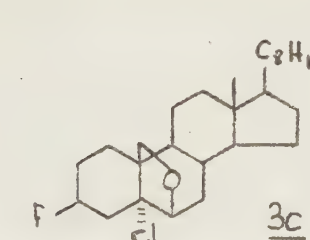
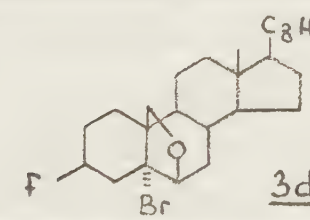
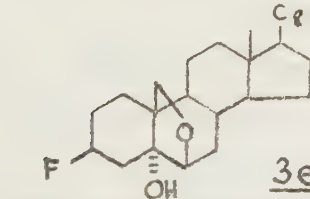
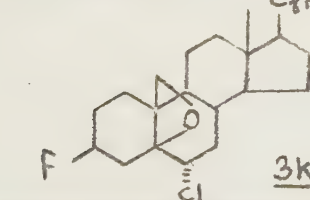


projectifs de la liaison O-H vicinale sont voisins de 60° (34) (35).

RMN ^{19}F .3 β F5 α F

	105,1 ppm d J = 50Hz $W_{\frac{1}{2}}=78\text{Hz}$	
	106,1 d J = 50Hz $W_{\frac{1}{2}}=84\text{Hz}$	
	114,08 d J = 52Hz $W_{\frac{1}{2}}=82\text{Hz}$	97,56 d J = 50Hz $W_{\frac{1}{2}}=67\text{Hz}$
	105,26 d J = 51Hz $W_{\frac{1}{2}}=75\text{Hz}$	
	106,7 d J = 51Hz $W_{\frac{1}{2}}=90\text{Hz}$	
	107,59 d J = 50Hz $W_{\frac{1}{2}}=80\text{Hz}$	
	115,67 d J = 50Hz $W_{\frac{1}{2}}=62\text{Hz}$	

Nous remercions M.E.ARNAL qui a pris les spectres de RMN du ^{19}F dans les Laboratoires de Résonance Magnétique Nucléaire de M.J.WYLDE.

	116,38 d J = 48 Hz $W_{\frac{1}{2}} = 76$ Hz	
	107,77 d J = 50 Hz $W_{\frac{1}{2}} = 79$ Hz	
	115,10 d J = 50 Hz $W_{\frac{1}{2}}$ illisible les signaux se superposent.	114,7 d J = 50 Hz
	115,83 d J = 50 Hz $W_{\frac{1}{2}} = 72$ Hz	
	115,37 d J = 51 Hz $W_{\frac{1}{2}} = 73$ Hz	
	114,20 d J = 48 Hz $W_{\frac{1}{2}} = 77$ Hz.	
	106,53 m $W_{\frac{1}{2}} = 117$ Hz.	

Cependant pour l'éther 3k, on observe un signal large et mal résolu $W_{\frac{1}{2}} = 117$ Hz. (voir spectre p.56).

L'examen des modèles Dreiding montre que le cycle A peut exister sous les deux formes demi-chaînes a et b.

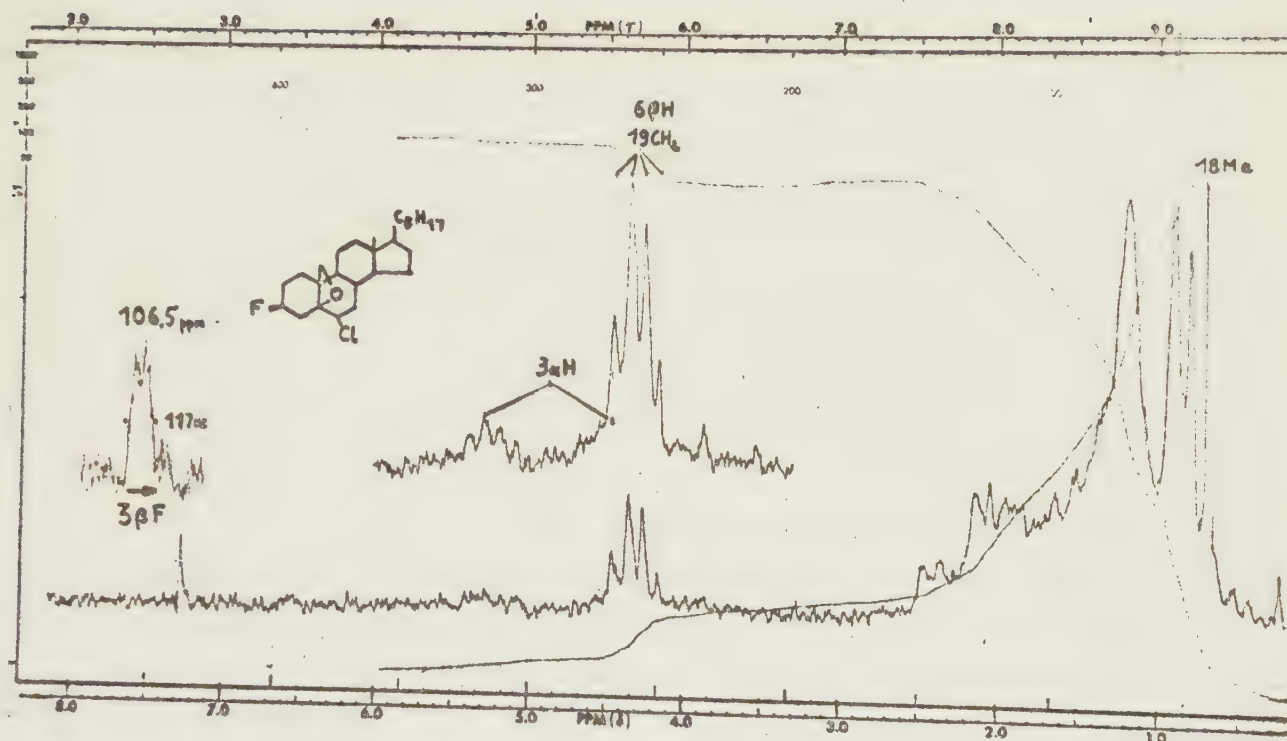


Seule, la forme a est compatible avec la largeur à mi-hauteur observée de 117 Hz à cause des deux forts couplages $J_{\text{vic.}}(\text{H}_{2\alpha} - \text{F})$ et $J_{\text{vic.}}(\text{H}_{4\alpha} - \text{F})$. Les angles projectifs de NEWMAN des liaisons C-F et C₂-H, C-F et C₄-H sont en effet voisins de 180° ce qui entraîne une constante de couplage comprise entre 34 et 44 Hz (34) (35). C'est la structure demi-chaîne que nous avons rencontré avec les dérivés 6, 7, 8.

Dans la forme b où les angles projectifs et 4 liaisons C-H vicinales sont voisins de 60°, on devrait s'attendre à un doublet bien résolu dû au couplage $J_{\text{gem}} = 50$ Hz.

Les produits que nous avons obtenus possédant un fluor en position 5 α sont tous substitués en position 6 β . Ils ne possèdent donc qu'un seul fort couplage avec le proton 4 β puisque l'angle projectif des liaisons C-F et C₄-H β est de 180°. On observe donc un doublet bien défini avec $J = 45$ Hz.



Spectre RMN de 3k.

C O N C L U S I O N

Nos études sur la réactivité des stéroïdes Δ^5 19-hydroxylés ont montré que si l'époxydation de la double liaison 5-6 peut être orientée en β par l'hydroxyle-19, il n'en est pas de même pour l'addition d'une molécule de HF sur la face β .

La réaction conduit en effet à la formation d'un ion homoallylique qui ne permet pas la fixation de l'hydracide.

Nous avons enfin pu déterminer les structures des différents composés obtenus par l'étude des spectres RMN du proton et du fluor.

INDICATIONS GENERALES ET ABREVIATIONS.

Points de fusion (F).

Les points de fusion sont pris au microscope à platine chauffante de REICHERT et ne sont pas corrigés.

Pouvoir Rotatoire Spécifique $[\alpha]_D^t$:

Les pouvoirs rotatoires spécifiques pour la raie D du sodium ont été déterminés sur un polarimètre ZEISS, sous une épaisseur de 1 ou 2 dm, dans le dioxanne anhydre. La température et la concentration sont indiqués dans chaque cas.

Chromatographie en couche mince (CCM).

Les CCM sont réalisés sur support de KIESELGEL G. de MERCK épaisseur en pâte : 0,2 mm. L'éluant est constitué d'un mélange d'heptane et de méthyléthylcétone (H-M) dont les pourcentages sont précisés chaque fois.

La méthode de révélation consiste en une pulvérisation d'acide sulfurique 66°Bé après chauffage de la plaque.

Spectres infrarouges (IR).

Les spectres IR sont tirés sur spectrophotomètre IR 8 ou PERKIN-ELMER 221 dans le tétrachlorure de carbone. Chaque fois qu'un autre solvant est utilisé, il est précisé. Les solutions sont normalement 0,05M et $5 \cdot 10^{-3} M$ pour les études en dilué.

La position des bandes caractéristiques est donnée en cm^{-1} à $\pm 5 cm^{-1}$ près.

Spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ^1H) sont pris en solution dans le deutérochloroforme (CDCl_3) sur un appareil VARIAN A60, la référence interne étant le tétraméthylsilane (TMS) ; les glissements chimiques sont exprimés en Hertz.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du fluor (RMN ^{19}F) sont résolus dans le deutérochloroforme avec le trifluoro méthylbenzène ($\phi\text{-CF}_3$) comme référence interne sur un appareil VARIAN HR4311, fréquence 56,4 MHz. Les glissements chimiques, ϕ , sont exprimés en ppm positivement vers les champs croissants à partir du signal de la référence interne $\phi\text{-CF}_3$.

Dans les deux cas, les couplages - (J) - et les largeurs à mi-hauteur ($W_{\frac{1}{2}}$) sont mesurés en hertz (Hz). Pour les spectres du fluor, J et $W_{\frac{1}{2}}$ sont donnés à $\pm 3\text{Hz}$ près.

Les abréviations suivantes sont couramment employées :

s : singulet

t : triplet

d : doublet

Spectres Ultraviolets (UV). :

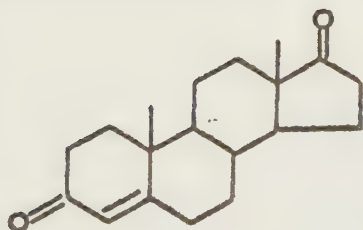
Les spectres UV sont pris en solution dans l'éthanol 95 sur un spectrophotomètre BECKMANN DK 1. Les longueurs d'onde sont exprimées en nanomètres (nm).

Analyses :

Les déterminations microanalytiques du carbone, hydrogène et oxygène sont réalisées au Laboratoire de Microanalyse du CNRS, à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, celles du fluor au Laboratoire de Microanalyse du CNRS de Thiais.

PARTIE EXPERIMENTALE

PREMIERE PARTIE*

Androstène-4 dione-3.17.

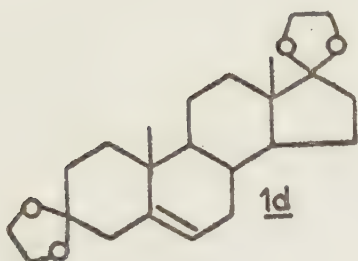
On ajoute 500 mg de CrO_3 dans 20 cm^3 de pyridine anhydre, puis 500 mg d'androsténolone. Après agitation 24 heures à température ambiante, le mélange est additionné de 2g de NaHCO_3 ; on chasse la pyridine par entraînement à la vapeur d'eau, extrait le résidu à l'éther lave la phase organique et sèche sur Na_2SO_4 ; 480 mg de produit brut sont obtenus et chromatographiés sur alumine. On obtient ainsi 400 mg de produit pur cristallisé.

* Les 1ère, 2ème et 3ème parties correspondent respectivement aux 1ère, 2ème et 3ème chapitres de la partie théorique.

$$F = 165-166^{\circ} \quad [\alpha]_D^{25} = +180^{\circ} (c=1,1 \text{ dioxanne}).$$

Spectre IR. : (CHCl₃, 0,05M) ; 1730, 1667, 1620, 1010, 870 cm⁻¹.

Diéthylènedioxy-(3,3) , (17,17) androstène-5 1d.



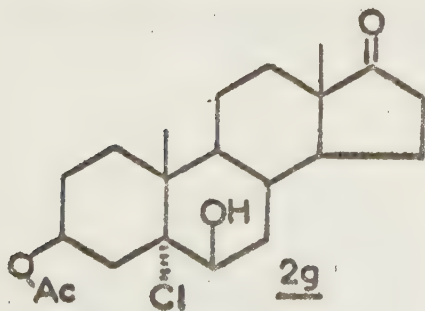
A une solution de 400 mg d'androstène-4 dione-3,17 dans 200 cm³ de benzène anhydre, on ajoute 4 cm³ d'éthylène glycol et 10 mg d'acide p.toluènesulfonique et porte 12h au reflux ; en fin de réaction, on lave avec une solution de NaHCO₃ puis à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant. Le résidu, chromatographié sur alumine, fournit 410 mg de diéthylè-

nedioxy-(3,3),(17,17) androstène-5.

$$F = 164-165^{\circ} \quad [\alpha]_D^{25} = -50^{\circ} (c=0,9 \text{ dioxanne})$$

Spectre IR. : (CHCl₃, 0,05M) ; 1163, 1100, 1030, 970 cm⁻¹.

Acétoxy-3^β chloro-5^α hydroxy-6^β androstanone-17 2g.



On dissout 7g d'acétate d'andros-ténolone dans 150 cm³ d'éther anhydre ; on ajoute à température ambiante une solution de 10g de chlorure de chaux dans 200 cm³ d'eau, puis 7 cm³ d'acide acétique cristallisable, poursuit l'agitation pendant 30 mn, extrait ensuite le mélange deux fois à l'éther ; les phases éthérées réunies sont d'abord lavées avec

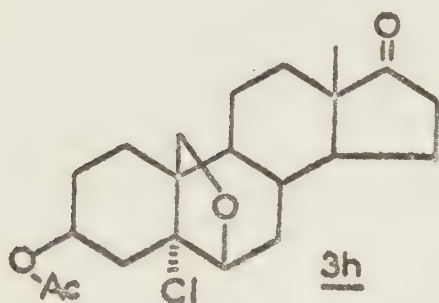
une solution saturée de NaHCO₃ puis à l'eau. Après évaporation

de la phase organique séchée sur Na_2SO_4 , le rendement est de 7,8g en produit cristallisé. Une fraction est recristallisée dans l'éther de pétrole.

$$F = 220-222^\circ \quad (\alpha)_D^{25} = + 8^\circ \quad (c=2,5 \text{ dioxanne}).$$

Spectre IR. : (CHCl_3 , 0,05M) ; 3595, 1725, 1235 cm^{-1} .

Acétoxy-3 β chloro-5 α époxy-6 β : 19 androstanone-17 3h.



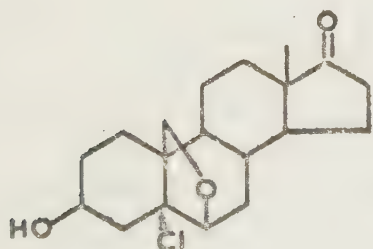
On dissout 7g de chlorhydrine précédente dans 500 cm^3 de cyclohexane, ajoute 42g de tétraacétate de plomb exempt d'acide acétique, puis 10g de CaCO_3 . On porte 30 mn à reflux puis ajoute 10g d'iode et chauffe pendant 1h ; après refroidissement, on filtre, lave soigneusement le précipité à l'éther ; la phase organique est lavée avec une solution à 10 %

de thiosulfate de sodium, puis à l'eau ^{et séché} sur Na_2SO_4 ; après évaporation, on obtient 6,2g d'un produit visqueux recristallisé dans l'éther de pétrole.

$$F = 175-178^\circ \quad (\alpha)_D^{25} = + 40^\circ \quad (c=1,1, \text{ dioxanne}).$$

Spectre IR. : (CHCl_3 , 0,05M) ; 1730 , 1235 , 1037 cm^{-1} .

Hydroxy-3 β chloro-5 α époxy-6 β : 19 androstanone-17.



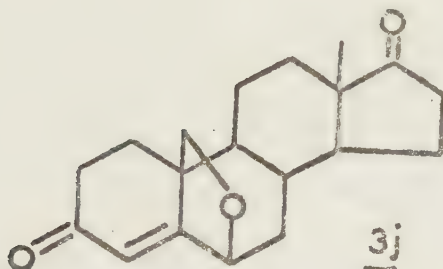
5g de l'éther précédent sont dissous dans 400 cm^3 de méthanol. On ajoute une solution de 4g de Na_2CO_3 dans 25 cm^3 d'eau, porte 1h au reflux, concentre la solution, ajoute 500 cm^3 d'eau et extrait deux fois avec de l'éther. La phase organique, séchée et

éaporée, fournit 4,1g de produit brut, recristallisé dans le mélange benzène-éther de pétrole.

$$F = 225-227^{\circ} \quad \left(\alpha \right)_D^{25} = +45^{\circ} \quad (c=0,8, \text{ dioxanne}).$$

Spectre IR. : (CHCl_3 , 0,05M) : 3570 , 1725 cm^{-1} .

Epoxy-6 β : 19 androstène-4 dione-3,17 3j.



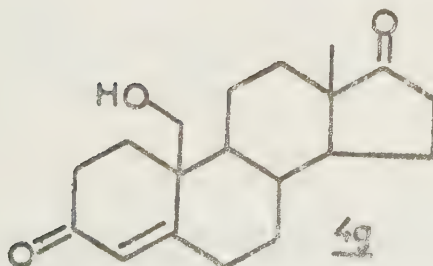
On ajoute lentement 4g de CrO_3 à 75 cm^3 de pyridine anhydre, puis 4g d'hydroxy-3 β chloro-5 α époxy-6 β ; 19 androstanone-17, et laisse agiter à température ambiante pendant 24h. On ajoute ensuite 15g de NaHCO_3 , fait un entraînement à la vapeur d'eau, et récupère ainsi 3,2g de produit brut chromatographié sur 350g de silicagel Merck.

Le mélange éluant : benzène-éther de pétrole 80-20 fournit 1,7g d'époxy-6 β : 19 androstène-4 dione-3,17.

$$F = 185-187^{\circ}$$

Spectre IR. : (CHCl_3 , 0,05M) ; 1578 , 1665 cm^{-1} .

Hydroxy-19 androstène-4 dione-3,17 4g.



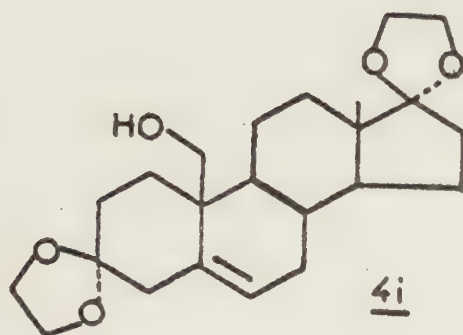
42g de zinc en poudre sont lavés plusieurs fois avec de l'acide acétique glacial. Après addition d'une solution de 1,5g d'époxy-6 : 19 androstène-4 dione-3,17, on porte 10 mn à reflux puis sépare le zinc par filtration et évapore le filtrat. Après extraction à l'éther, lavage avec une solution saturée de NaHCO_3 , on sèche sur Na_2SO_4 , évapore et obtient 1,2g

de produit brut, qui est chromatographié sur silicagel.

$$F = 179-180^{\circ} \quad \left(\alpha \right)_D^{25} = + 185^{\circ} \quad (c=1,2, \text{ dioxanne})$$

Spectre IR. : (CCl₄ , 0,05M) : 3630 cm⁻¹

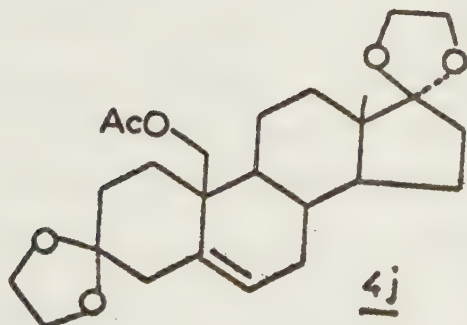
Hydroxy-19 diéthylènedioxy-(3,3),(17,17) androstène-5 4i.



A 500 mg d'hydroxy-19 androstène-19 dione-3,17 dans 150 cm³ de benzène anhydre, on ajoute 10 cm³ d'éthylène glycol et 5mg d'acide p.toluènesulfonique. Après un reflux de 12h on lave avec une solution saturée de NaHCO₃, sèche sur Na₂SO₄, évapore le solvant et on obtient 550 mg de produit, qui est chromatographié sur alumine.

Spectre IR. : (CHCl₃ 0,05M) ; 3630, 1300, 1150, 1090, 1030 cm⁻¹.

Acétoxy-19 diéthylènedioxy-(3,3),(17,17) androstène--5 4j.



A 200 mg d'hydroxy-19 diéthylène dioxy-(3,3),(17,17) androstène-5, on ajoute 80 mg de N-diméthylaniline et 50 mg de chlorure d'acétyle. Après une agitation de 10h à température ambiante, le mélange réactionnel est traité par une solution diluée d'HCl puis repris à l'éther. Après évaporation du solvant, 180 mg

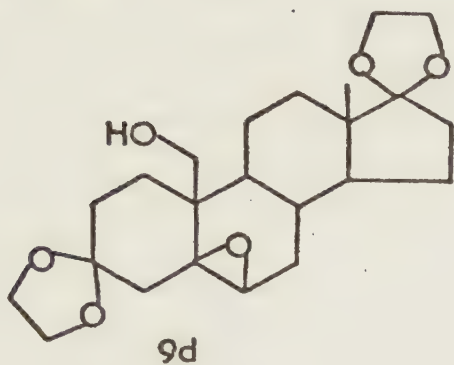
d'acétoxy-19 diéthylènedioxy-(3,3),(17,17) androstène-5 sont obtenus.

Spectre IR. : (CHCl₃ , 0,05M) : 1725, 1290, 1250, 1090 et 1030 cm⁻¹.

Analyse : $C_{25}H_{36}O_6$ M = 432,54

Calc. % :	C	69,42	H	8,39	O	22,19
Tr. :		69,2		8,2		22,0

Hydroxy-19 époxy-5 β : 6 β diéthylènedioxy-(3,3) (17,17) androstano
ne 9d.



A une solution de 170 mg d'hydroxy-19 diéthylènedioxy-(3,3) (17,17) androstène-5 dans 20 cm³ de benzène anhydre, 3,3 cm³ de solution étherée d'acide monoperphthalique 0,213M sont ajoutés goutte à goutte. Au bout de 24h on lave avec une solution saturée de NaHCO₃, puis à l'eau, sèche sur Na₂SO₄, évapore le solvant et obtient

l'époxyde pur. La chromatographie sur couche mince révèle une tache unique.

$R_F = 0,52$ (méthyl-éthyl cétone 50-heptane 50).

$F = 95-97^\circ$ $[\alpha]_D^{28} = -7^\circ$ dioxanne ($c = 0,75$)

Spectre IR. : (CCl₄ , 0,005M) ; 3549 cm⁻¹ , liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle et l'oxygène époxydique.

Spectre de RMN. : Protons des groupes éthylènedioxy à 232 et 234 Hz, méthylène-19 : système AB à 208, 220, 240, 252 Hz, H-6 à 182 Hz , J=2,5Hz ; méthyl-18 : s à 53Hz.

Analyse : $C_{23}H_{34}O_6$ M = 404,50 :

Calc. % :	C	67,95	H	8,43	O	23,62
Tr.		67,5		8,3		23,5

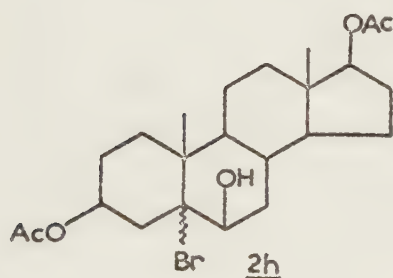
Comparaison des vitesses d'époxydation.

Solution à époxyder : $1,45 \cdot 10^{-2}$ M dans l'éther. On ajoute une solution d'acide monoperphthalique 0,213M (10 % en excès) et suit le cours de l'époxydation par iodométrie à la température

de 21°C. Une prise d'essai de 1 cm³ versée dans 1 cm³ de KI à 20 % est dosée par Na₂S₂O₃N/200.

Temps en mn	% d'époxydation Substitution en 10		
	CH ₂ OH	CH ₂ OAc	CH ₃
2	15		
6	30		
12	50	6	
20		10	
30	64		
1h	70	12	
2h	75	15	5

Diacétoxy-3 β , 17 β bromo-5 α hydroxy-6 β androstane 2h.

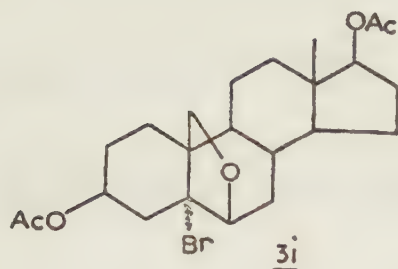


On dissout 10g de diacétoxy-3 β , 17 β androstène-5 dans 140 cm³ de dioxanne agite 30 mn à température ambiante avec 5g de N-bromo acétamide dissous dans 15 ml d'eau, étend avec 1l d'eau, extrait deux fois à l'éther, lave les phases étherées, sèche sur Na₂SO₄, évapore et récupère 11,5g de produit, qui est recristallisé dans le mélange éther de pétrole-éther.

$$F = 154-156^{\circ} \quad [\alpha]_D^{25} = -40^{\circ} \quad (c=0,9, \text{ dioxanne})$$

Spectre IR. : (CHCl₃, 0,05M) ; 3620; 1720, 1110, 1025, 865 cm⁻¹.

Diacétoxy-3 β , 17 β bromo-5 α époxy-6 β : 19 androstane 3i.



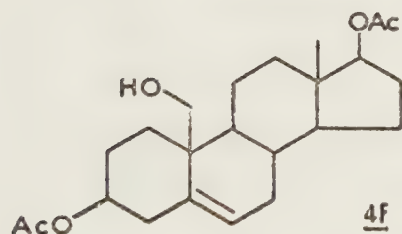
A une suspension de 65g de tétracétate de plomb exempt d'acide acétique dans 1300 cm³ de cyclohexane, on ajoute 20g de CaCO₃ et porte $\frac{1}{2}$ h. au reflux, 10g de bromhydrine précédente et 10g d'iode sont alors additionnés ; après un reflux de 1h. on filtre ; la phase organique est lavée avec une solution à 10 % de Na₂S₂O₃ puis à l'eau. Après avoir séché sur

Na₂SO₄, on évapore et récupère 9,2g d'une huile jaune cristallisant dans le mélange éther, éther de pétrole.

$$F = 174-176^{\circ} \quad [\alpha]_D^{25} = -10^{\circ} \quad (c=0,9, \text{ dioxanne})$$

Spectre IR. : (CHCl₃, 0,05M) ; 1720, 1730, 1235, 1038 cm⁻¹.

Diacétoxy-3 β , 17 β hydroxy-19 androstène-5 4f.



A 8g de diacétoxy-3 β , 17 β bromo-5 α époxy-6 β : 19 androstane, on ajoute 250 cm³ d'acide acétique à 90 % et 30g de zinc en poudre. Après 8h au reflux, on filtre et concentre sous vide l'acide acétique. Après addition d'un litre d'eau et extraction du mélange deux fois à l'éther, on lave avec une solution de NaHCO₃ saturée jusqu'à neutralité, puis à

l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et obtient par évaporation 5,2g du produit brut.

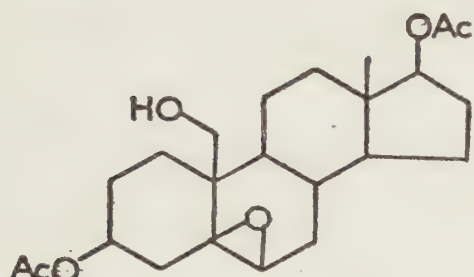
Par chromatographie sur gel de silice Merck, on isole 500 mg de triacétoxy-3 β , 17 β , 19 androstène-5 et 2,1g de diacétoxy-3 β , 17 β -hydroxy-19 androstène-5.

Diacétoxy-3 β , 17 β -hydroxy-19 androstène-5 ;

$F = 149-151^\circ$ (α)_D²⁵ = - 45° (c=1,1 , dioxanne).

Spectre IR. :-(CHCl₃ , 0,05M) ; 3630 , 1730 , 1242 , 1030 cm⁻¹.

Diacétoxy-3 β , 17 β hydroxy-19 époxy-5 β : 6 β androstane 9c.



9c

150 mg de diacétoxy-3 β , 17 β -hydroxy-19 androstène-5 sont dissous dans 20 cm³ de benzène anhydre ; on ajoute goutte à goutte 3 cm³ d'une solution étherée d'acide monoperphthalique 0,21M de façon à ce que le réactif soit consommé au fur et à mesure de son addition. 1h après la fin de l'addition, on lave avec une solution saturée de NaHCO₃, puis à l'eau, sèche sur

Na₂SO₄, évapore le solvant et obtient un produit donnant une tache unique en chromatographie sur couche mince.

$R_F = 0,46$ méthyl-éthyl-cétone 30, heptane 70

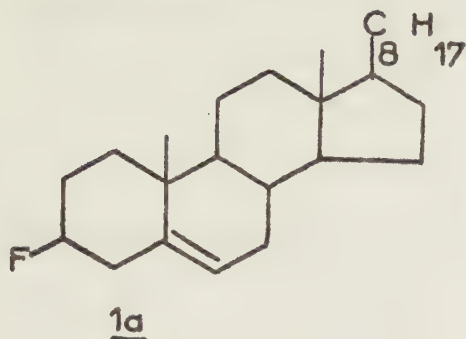
$F = 154^\circ$

Spectre IR. : (CCl₄ , 0,005M) : absence de bande OH libre mais une bande OH lié à 3452 cm⁻¹.

Analyse : C₂₃H₃₄O₆ M = 404,50 ;

Calc. % : C 67,95 H 8,43 O 23,62

Tr. : 67,7 8,3 23,5

Fluoro-3 β cholestène-5 1a.

F = 94-95°

Analyse : C₂₇H₄₅F

M. = 388,7

Calc. % : C 83,65

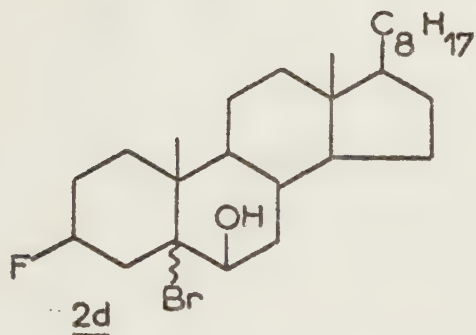
H 11,70

F 4,90

Tr. 83,8

11,5

4,9

Fluoro-3 β bromo-5 α hydroxy-6 β (5 α) cholestane. 2d.

A 20g de fluoro-3 β cholestène-5, on ajoute 300 cm³ de dioxanne, 20 cm³ d'éther de pétrole, 10g de N-bromo-acétamide dans 30 cm³ d'eau puis une solution de 2 cm³ d'acide perchlorique dans 10 cm³ d'eau. On agite à température ambiante pendant 30 mn, ajoute 1 litre d'éther et 1 litre d'eau, lave la phase organique avec

une solution de Na₂S₂O₃ à 10 % puis deux fois à l'eau. Après séchage sur Na₂SO₄, on obtient par évaporation du solvant 24g de produit brut qui est chromatographié sur 500g de silice Merck.

Le mélange éluant éther de pétrole/éther 80/20 fournit 16g de fluoro-3 β bromo-5 α hydroxy-6 β (5 α) cholestane.

F = 127-128°

Spectre IR. : (CCl₄, 0,05M) ; 3622 , 1021 , 990 , 955 , 897 cm⁻¹.

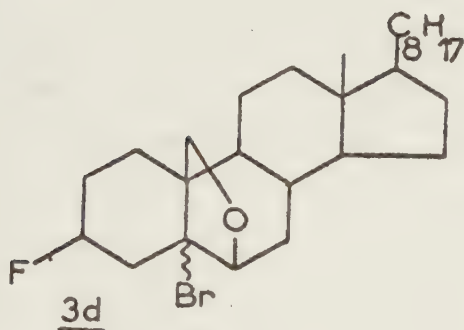
<u>Spectre RMN</u>	3 α H	à 315 Hz	d	J = 50Hz
	6 α H	250 Hz	s	$W_{\frac{1}{2}} = 6\text{Hz}$
	18 Me	41 Hz		
	19 Me	80 Hz		

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ Br F M = 485,6

Calc. % : C 66,80 H 9,53

Tr. 66,7 9,5

Fluoro-3 β bromo-5 α époxy-(6 β : 19) (5 α) cholestane 3d.



Une suspension de 80g de tétracétate de plomb et de 35g de CaCO_3 dans 1,5 litre de cyclohexane est portée au reflux 30 mn. Après addition de 15g de fluoro-3 β bromo-5 α hydroxy-6 β (5 α) cholestane 2d et de 15g d'iode on poursuit le reflux 1 heure. Après refroidissement, le mélange est filtré et le résidu lavé plusieurs fois à l'éther.

La phase organique est lavée deux fois avec une solution à 10 % de thiosulfate de sodium puis à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on récupère 15g de produit brut qui est chromatographié sur 500g de silice Merck.

Le mélange éluant éther de pétrole/éther 98/2 fournit 9,5g de fluoro-3 β bromo-5 α époxy-6 β : 19 (5 α) cholestane 3d.

F = 107-108°

Analyse : $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}$ Br F M. = 483,47

Calc. % : C 67,08 H 9,16 F 3,93

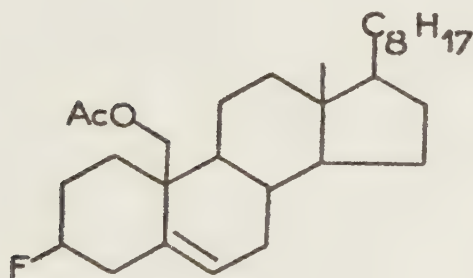
Tr. : 67,4 9,0 3,9

Spectre IR. : (CCl_4 , 0,05M) 1025, 1010 cm^{-1} .

Fluoro-3 β hydroxy-19 cholestène-5 4a.

8g de fluoro-3 β bromo-5 α époxy-6 β : 19 (5 α) androstane 3d sont dissous dans 250 cm³ d'acide acétique à 90%. Après addition de 15g de zinc en poudre préalablement lavé 3 fois avec de l'acide acétique dilué puis avec de l'acide acétique glacial, on porte 3 heures au reflux, filtre le zinc, le lave à l'éther et concentre les phases organiques sous vide. Le résidu est repris avec 1 litre d'eau et 1 litre d'éther. Les extraits étherés une fois lavés avec une solution saturée de NaHCO₃ à l'eau, séchés sur Na₂SO₄ et évaporés fournissent 8,5g de produit que l'on chromatographie sur 300g de silice Merck.

Le mélange éluant éther de pétrole/éther 95/5 fournit 300 mg de fluoro-3 β acétoxy-19 cholestène-5. Une nouvelle élution au mélange éther de pétrole/éther 85/15 donne 4g de fluoro-3 β hydroxy-19 cholestène-5 4a.

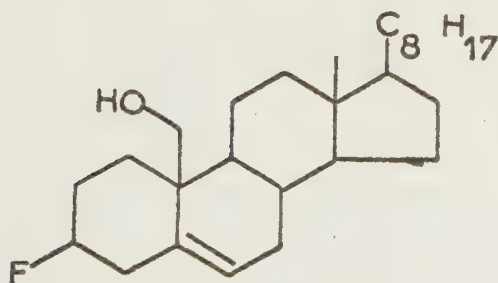
4cFluoro-3 β acétoxy-19 cholestène-5. 4c.

F = 78-79°

Analyse : C₂₉H₄₇O₂F M = 446,7

Calc.% : C 78,08 H 10,60

Tr. 78,0 10,7

4aFluoro-3 β hydroxy-19 cholestène-5 4a.

F = 139-140°

Analyse : C₂₇H₄₅O₂F M = 404,7

Calc.% : C 80,16 H 11,19

F 4,70

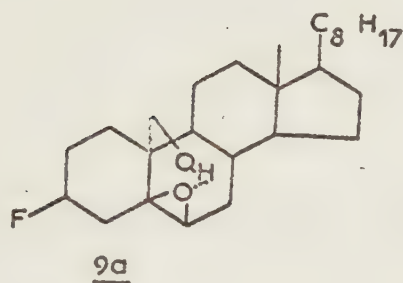
Tr. 79,8 11,1

4,4.

Fluoro-3 β hydroxy-19 époxy-5 β , 6 β (5 β) cholestane 5c.

A 1,500g de fluoro-3 β hydroxy-19 cholestène-5 dissous dans 60 cm³ de benzène sont ajoutés goutte à goutte 25 cm³ d'une solution d'acide monoperphthalique dans l'éther. Une heure après la fin de l'addition, on lave avec une solution saturée de NaHCO₃ puis à l'eau. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation du solvant, on récupère 1,500g de produit qui est chromatographié sur colonne de 150g de silice Merck.

Le mélange éluant éther de pétrole/éther 85/15 fournit 1,200g de 9a. Au mélange 80/20 250 mg de 9b sont élués.



Fluoro-3 β hydroxy-19 époxy-5 β : 6 β
(5 α) cholestane 9a

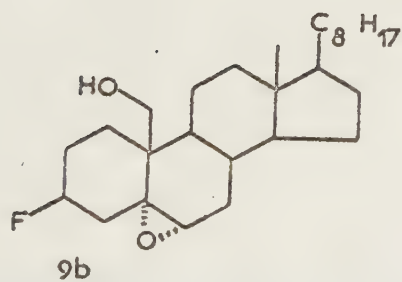
F = 87-90°

IR. : (CCl₄ , 0,005M) 3550 cm⁻¹

Analyse : C₂₇H₄₅O₂F M.=420,7

Calc.% : C 77,11 H 10,77

Tr. 77,5 10,7



Fluoro-3 β hydroxy-19 époxy-5.6 α (5 α)
cholestane. 9b

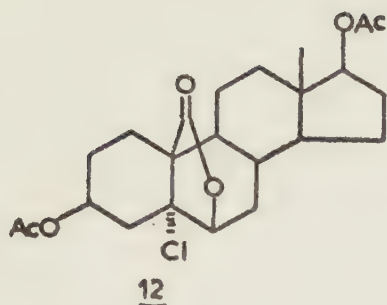
F = 127-129°

IR. : (CCl₄ , 0,005M) 3631 cm⁻¹

Analyse : C₂₇H₄₅O₂F M=420,7

Calc.% : C 77,11 H 10,77

Tr. 77,2 10,7

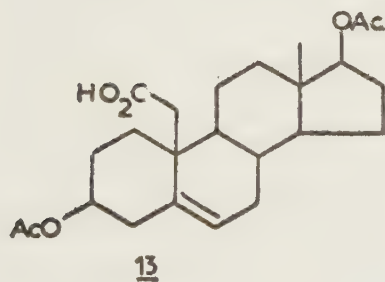
Lactone 12.

On dissout 5g de diacétoxy-3 β , 17 β chloro-5 α époxy-6 β : 19 (5 α) androstane 31 préparé comme 3h dans 125 cm³ d'acide acétique glacial. Après addition d'une solution de 7,6g de CrO₃ dans 7,5 cm³ d'eau, le mélange est chauffé et agité 30 mn à 90°. Après refroidissement, on ajoute 1l d'eau et 1l d'éther. La phase étherée ^{est lavée avec} ~~de~~ NaHCO₃ puis à l'eau. Après séchage, l'évapo-

ration du solvant fournit 4,5g de produit brut qui est cristallisé dans le mélange éther-alcool.

$$F = 183-185^{\circ}$$

$$[\alpha]_D^{25} = -25 \quad (c=0,9, \text{ dioxanne}).$$

Acide diacétoxy-3 β , 17 β Δ^5 androstanoïque-19 13.

A une solution de 3g de lactone précédente dans 400 cm³ d'acide acétique, sont ajoutés 120g de zinc en poudre. Le mélange est alors porté à 100° pendant 2h avec agitation. Après filtration, la solution est concentrée sous vide jusqu'à un volume de 100 cm³ environ puis additionnée de 1 litre d'éther et de 1l d'eau. La phase étherée, lavée avec une solution saturée

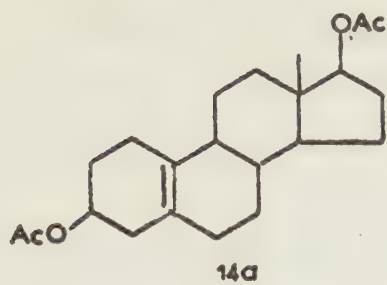
de NaHCO₃ à l'eau, séchée et évaporée fournit 2,5g de produit brut qui cristallise dans le mélange éther/éther de pétrole.

On obtient ainsi 1,5g de l'acide 13.

$$F = 196-198^{\circ}$$

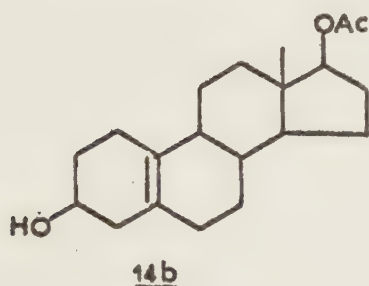
$$[\alpha]_D^{25} = -98^{\circ} \quad (c=1,2, \text{ dioxanne})$$

Diacétoxy-3 β , 17 β nor-19 $\Delta^5(10)$ androstène 14a.



1,5g d'acide 13 précédent sont portés à 260° pendant 30 mn sous une pression de 0,5 mm/Hg. Le résidu est chromatographié sur 100g de silice Merck. Le mélange éluant éther de pétrole/éther 90/10 fournit 850 mg de diacétate huileux 14a.

Hydroxy-3 β acétoxy-17 β Nor-19 $\Delta^5(10)$ androstène 14b.



A une solution de 600 mg de diacétate 14b dans 30 cm³ de MeOH sont ajoutés 500 mg de NaHCO₃ dissous dans le minimum d'eau. Après 30 mn de reflux, on ajoute 500 cm³ d'éther. La phase étherée est lavée deux fois à l'eau, séchée et évaporée. Le résidu (550 mg) est chromatographié sur colonne de silice. Le mélange éluant éther de pétrole/éther 60/40 fournit 200 mg

de 14b.

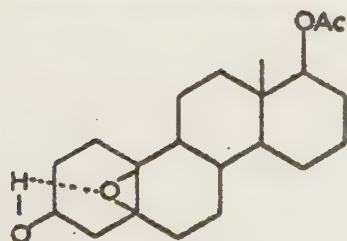
$$F = 117-118^\circ \quad [\alpha]_D^{28} = +93^\circ \quad (c=0,3, \text{ dioxanne})$$

Spectre IR. : (CCl₄, 0,005M) 3620 cm⁻¹.

Analyse : C₂₀H₃₀O₃

Calc.% :	C	75,43	H	9,50	O	15,07
Tr. :		75,6		9,2		15,1

Hydroxy-3 β époxy-5 β : 10 β acétoxy-17 β Nor-19 androstane 15.



100 mg de 14b sont époxydés par l'acide monoperphthalique. Une technique analogue à celle utilisée pour l'obtention de 9c permet d'isoler 100 mg de 15.

$$F = 90-91^\circ$$

Spectre IR. : (CCl_4 , 0,05M) 3510 cm^{-1} .

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$

Calc.% : C 71,82 H 9,04 O 19,14

Tr. 72,0 8,9 19,3

Comparaison des vitesses d'époxydation :

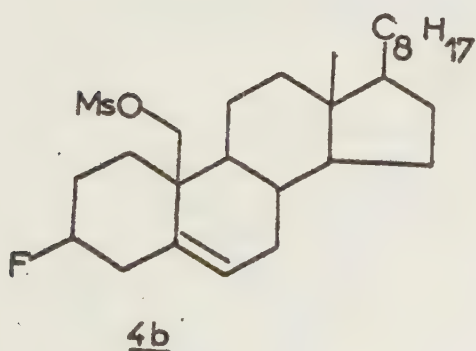
Solution à époxyder $1,5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ dans l'éther.

On utilise la même technique que pour 1d, 4i, 4j.

% d'époxydation

Temps en mn	$3\beta \text{ OH}$	$3\beta \text{ OAc}$
5	20	
12	30	5
30	55	7
1h	74	10
2h	82	12

DEUXIEME PARTIE.

Fluoro-3 β méthanesulfonoxy-19 cholestène-5 4b.

A une solution de 5g de fluoro-3 β hydroxy-19 cholestène-5 4a dissous dans 100 cm³ de pyridine anhydre, sont ajoutés 5cm³ de chlorure de mésyle. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, addition de 1 litre d'eau et 1 litre d'éther, la phase étherée est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ puis à l'eau. Après séchage sur Na₂SO₄ puis évaporation on recueille 5,4g de mésylate 4b.

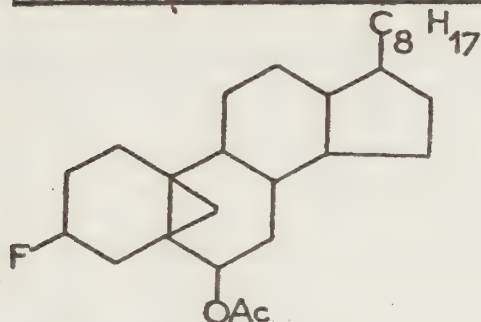
Spectre IR. : (CCl₄ , 0,05M) 1170 , 1050 , 1010 , 940 cm⁻¹.

Fluoro-3 β hydroxy-6 β cyclo-5 β , 19 (5 β) cholestane. 5a.

A 1,300g de mésylate 4b dissous dans 100 cm³ d'acétone sont ajoutés 1,300g de KOAc dissous dans 30 cm³ d'eau. Après 4h de reflux et addition de 500 cm³ d'éther, on lave la phase organique avec une solution saturée de NaHCO₃ puis à l'eau. Après séchage des extraits étherés, l'évaporation du solvant laisse 1,1g de produit brut qui est chromatographié sur une colonne de 40g d'alumine d'activité I.

Le mélange éluant éther de pétrole/éther 90/10 fournit 200 mg d'acétate 5b. Le mélange éther de pétrole/éther 80/20 élue 800 mg d'alcool 5a.

Fluoro-3 β acétoxy-6 β cyclo-5 β , 19 (5 β) cholestane 5b.



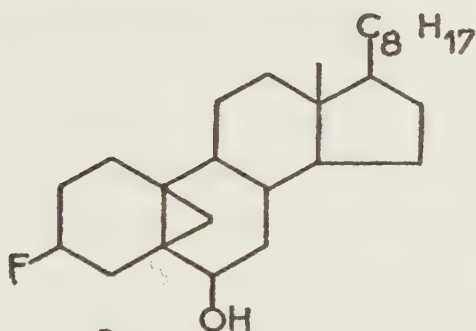
F = 72-73°

Analyse : C₂₉H₄₇O₂F M=446,7

Calc.% : C 78,08 H 10,60

Tr. 78,0 10,7

Fluoro-3 β hydroxy-6 β cyclo-5 β , 19 (5 β) cholestane 5a.



F = 132-134°

Spectre IR. : CCl₄ 5.10⁻³m 3617cm⁻¹

Analyse : C₂₇H₄₅OF M=404,7

Calc.% : C 80,16 H 11,19

Tr. 80,3 11,2

5a

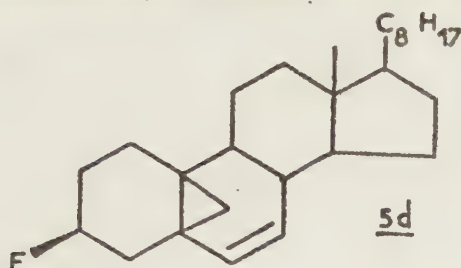
Fluoro-3 β acétoxy-7 β B-homo $\Delta^5(10)$ cholestène 6b.

A 1,5g de mésylate 4b sont ajoutés 80 cm³ d'acide acétique glacial, 2 cm³ d'anhydride acétique et 2g d'acétate de potassium. Après 30 mn de reflux, le mélange est jeté dans 1 litre d'eau, additionné de 1 litre d'éther, lavé plusieurs fois à l'eau puis avec une solution saturée de NaHCO₃. Après

séchage et évaporation du solvant le résidu chromatographié sur 150g de silice Merck fournit à l'éther de pétrole comme éluant 200 mg de fluoro-3 β cyclo-5 β , 19 (5 β) cholestène-6. 5d.

Le mélange éluant éther de pétrole/éther 95/5 donne 1g de fluoro-3 β acétoxy-7 β b-homo $\Delta^{5(10)}$ cholestène 5b.

Fluoro-3 β cyclo-5 β , 19 (5 β) cholestène-6 5d.



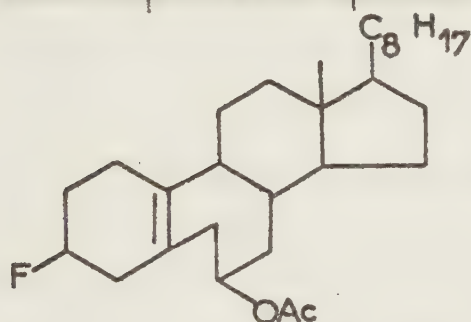
F = 64-65°

Analyse : C₂₇H₄₃F M=386,6

Calc.% : C 83,89 H 11,46

Tr. 83,9 11,5

Fluoro-3 β acétoxy-7 β B-homo $\Delta^{5(10)}$ cholestène 6b.



F = 62-64°

Analyse : C₂₄H₄₇O₂F M=446,7

Calc.% : C 78,08 H 10,60

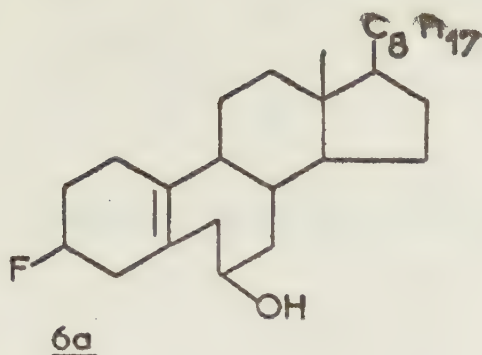
Tr. 78,1 10,7

Isomérisation de 5b.

A 100 mg de l'acétate 5b, sont ajoutés 10 cm³ de solution acétolysante préparée en dissolvant au reflux 1,5g de KOAc dans 100 cm³ d'acide acétique glacial et 2 cm³ d'anhydride acétique. Après un reflux de 2h; le mélange est jeté dans 250 cm³ d'eau et extrait avec 500 cm³ d'éther. La phase organique lavée plusieurs fois à l'eau, avec une solution saturée de NaHCO₃ séchée et évaporée laisse 95 mg d'une huile jaune qui est chromatographié sur 10g de silice Merck. Le mélange éluant éther de pétrole/éther 95/5 fournit 75 mg d'acétate isomérisé 6b en tout point identique à celui obtenu plus haut.

Fluoro-3 β hydroxy-7 β B-homo $\Delta^{5(10)}$ cholestène 6a.

a) A partir de 6b.



A une suspension de 300 mg de LiAlH_4 dans 100 cm^3 d'éther anhydre est ajouté 1g d'acétate 6b dissous dans 50 cm^3 d'éther après 3 heures de reflux et décomposition avec une solution HCl 10 %. Les éthers sont lavés et séchés. Par évaporation, on obtient 950 mg de fluoro-3 β hydroxy-7 β B-homo $\Delta^{5(10)}$ cholestène 6a.

F = 76-78°

IR. : CCl_4 $5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ 3613 cm^{-1}

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{OF}$

Calc.% : C 80,16 H 11,19

Tr. 79,9 11,1

b) Par isomérisation de 5a.

A 200 mg d'alcool 5a dissous dans 15 cm^3 d'acétone est ajouté 1 cm^3 d'acide sulfurique 5 %. Après 1 heure de reflux, addition de 100 cm^3 d'eau, extraction à l'éther, lavage et séchage du solvant, fournit 180 mg d'huile qui, par chromatographie sur silice Merck, donne au mélange éluant éther de pétrole/éther 80/20 130 mg d'alcool 6a en tout point identique à celui décrit ci-dessus.

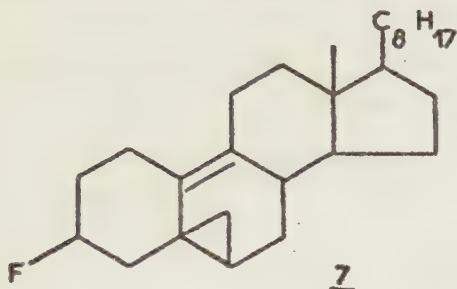
Action de la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine.

a) Sur 4a

Une solution de 500 mg d'alcool 4a dans 10 cm^3 de chlorure de méthylène anhydre est refroidie à -10° dans un mélange glace-sel. Après addition de 0,5 cm^3 de trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine et 3h d'agitation, la CCM montre que la réaction est terminée : le mélange est passé rapidement sur une

courte colonne d'alumine pour éliminer FH. L'éluant est évaporé sous pression réduite et chromatographié sur 50g de florisil. L'éther de pétrole permet d'éluer 250 mg de (fluoro-3 β cyclo-5 β , 6 β cholestène-9.) 7 puis 200 mg de (difluoro-3 β , 7 β B-homo $\Delta^5(10)$ cholestène) 6c.

Fluoro-3 β cyclo-5 β , 6 β cholestène-9 7.



F = 46-50°

U.V. : $\lambda_{\max} = 218 \text{ nm}$ $\epsilon = 9000$

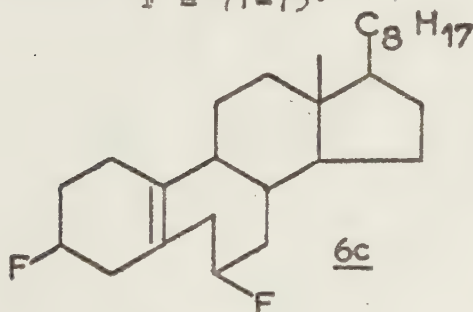
Analyse : C₂₇H₄₃F M=386,7

Calc.% : C 83,89 H 11,46

Tr. 83,6 11,2

Difluoro-3 β , 7 β B-homo $\Delta^5(10)$ cholestène 6c.

F = 71-73°



Analyse : C₂₇H₄₄F₂ M=406,7

Calc.% : C 79,75 H 10,91

F 9,30

Tr. 79,6 10,9

9,3

b) Sur 5a.

Le même traitement à partir de l'alcool 5a fournit en 1h30, 80 % de produit substitué 6c et 20 % de carbure 7.

c) Sur 6a.

Dans les mêmes conditions à côté d'une faible quantité de 6c (env.5 %) nous obtenons le carbure 7 (90 %).

Sur 8a.

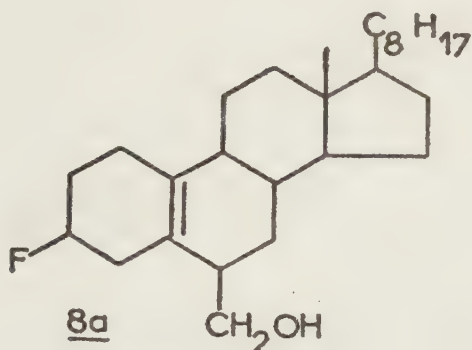
La réaction procède ici uniquement par élimination. On isole le carbure 7 en tout point semblable à celui obtenu précédemment.

Hydratation du fluoro-3 β cyclo-5 β , 6 β cholestène-9 7.

a) En alcool 6a.

1,300g de 7 sont dissous dans 50 cm³ d'acétone et additionnés de 5 cm³ H₂SO₄ 5 %. Après 3 heures de reflux le mélange est jeté dans 250 cm³ d'eau et extrait avec 500 cm³ d'éther. Après lavage et séchage et évaporation de la phase organique, l'huile brute est chromatographiée sur 100g de silice. Après lavage de la colonne au mélange éther de pétrole/éther 90/10, le mélange 85/15 fournit 900 mg d'alcool 6a.

b) En alcool 8a.



300 mg de 7 sont dissous dans 50 cm³ d'acétone. Après addition de 10 cm³ d'H₂SO₄ à 30 % et 17 heures de reflux, on isole comme ci-dessus 200 mg de fluoro-3 β hydroxyméthyl-6 β $\Delta^{5(10)}$ cholestène 8a.

F = huileux.

IR. : CCl₄ 5.10⁻³M 3640 cm⁻¹.

Analyse : C₂₇H₄₅OF M=404,7

Calc.% : C 80,16 H 11,19

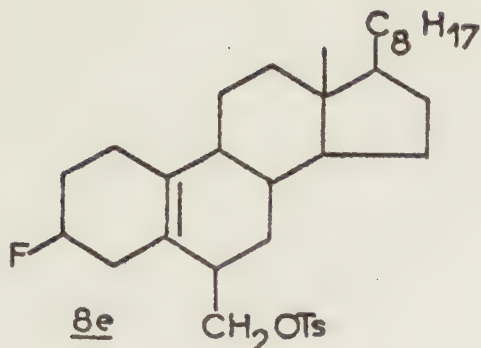
Tr. 80,0 11,3

Isomérisation acide de 6a.

600 mg d'alcool 6a sont dissous dans 150 cm³ d'acétone et additionnés de 20 cm³ H₂SO₄ 30 %. Après 18 heures de reflux on isole comme ci-dessus 500 mg d'alcool isomère 8a identique à celui obtenu ci-dessus.

Elimination du difluoro-3 β , 7 β B-homo $\Delta^{5(10)}$ cholestène 6c.

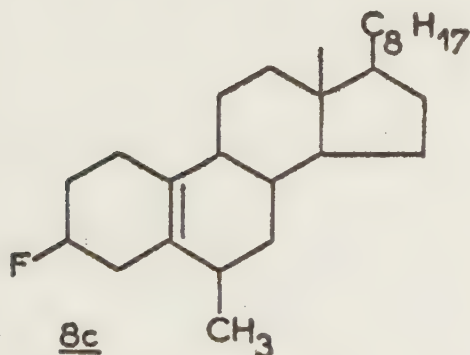
100 mg de difluoro 6c dissous dans un minimum d'éther de pétrole sont mis sur colonne de silice Merck. Au bout de 3 heures l'élution à l'éther de pétrole fournit 90 mg de carbure 7.

Tosylate de l'alcool 8a.

780 mg d'acétate 6b sont dissous dans 3 cm³ d'Ac₂O et additionnés de 200 mg d'acide paratoluène sulfonique. Le mélange porté 3h à 100° est jeté dans 100 cm³ d'eau, extrait avec 500 cm³ d'éther. Les extraits étherés, lavés à l'eau, au bicarbonate de sodium, séchés et évaporés fournissent 800 mg d'huile, qui, chromatographiés sur ;colonne de 80g de silice Merck fournit au mélange éther de pétrole/éther 90/10 640 mg de tosylate 8e.

F = 104-105°

Spectre IR. : CCl₄ 0,05M bandes à 1175 , 1185 , 1090 et 955 cm⁻¹.

Fluoro-3β méthyl-6β Δ⁵⁽¹⁰⁾ cholestène 8c.

A une suspension de 50 mg d'LiAlH₄ dans 20 cm³ d'éther anhydre, on ajoute une solution de 210 mg de tosylate 8e dans 20 cm³ d'éther. Après 5 heures de reflux, addition de 10 cm³ HCl 5 % lavage à l'eau, séchage et évaporation on obtient 150 mg de produit. Une chromatographie sur 15g de silice Merck fournit 120 mg de fluoro-3β méthyl-6β Δ⁵⁽¹⁰⁾ cholestène 8c.

F = 64-65°

Analyse : C₂₇H₄₅F

M=388,7

Calc.% : C 83,65

H 11,70

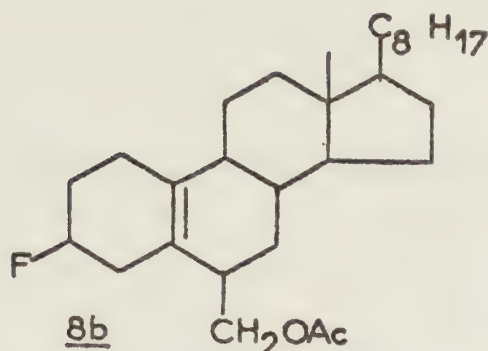
F 4,90

Tr. 83,9

11,6

4,7

Fluoro-3 β acétoxy-méthyl-6 β $\Delta^5(10)$ cholestène 8b.



100 mg d'alcool 8a sont dissous dans 5 cm³ de pyridine anhydre et additionnés de 0,1 cm³ de chlorure d'acétyle. Au bout d'une heure d'agitation, on ajoute 100 cm³ d'eau et 200 cm³ d'éther. Les extraits étherés sont lavés avec une solution 5 % d'acide chlorhydrique puis à l'eau ; après séchage et évaporation on obtient 100 mg d'acétate 8b.

F = 95-96°

Analyse : C₂₉H₄₇O₂F

M=446,7

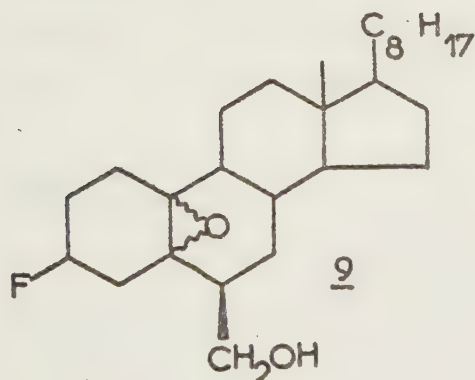
Calc.% : C 78,08

H 10,60

Tr. 77,9

10,7

Fluoro-3 β hydroxyméthyl-6 β époxy-5 ξ , 10 ξ cholestane. 9.



A une solution de 240 mg d'alcool 8a dissous dans 20 cm³ de benzène, sont ajoutées goutte à goutte 100 mg d'acide paranitroperbenzoïque dans 20 cm³ de benzène et 20 cm³ d'éther. L'addition a duré 3 heures. L'agitation est poursuivie 2 heures. Le mélange est alors lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau.

Après séchage et évaporation, l'huile obtenue est chromatographiée sur florisil. Au mélange éluant éther de pétrole/éther 75/ 25 on obtient 220 mg d'époxyde 9.

F = huileux

Spectre IR. : CCl₄

5.10⁻³M

3640 et 3558 cm⁻¹.

Analyse : $C_{27}H_{45}O_2F$

M=420,7

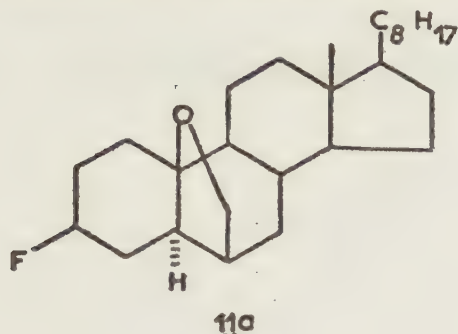
Calc.% : C 77,11

H 10,77

Tr. 77,0

10,9

Fluoro-3 β époxy-6 β méthyl-10 (5 α) cholestane 11a.



200 mg d'alcool 8a sont dissous dans 10 cm³ de benzène anhydre et additionnés de 50 mg d'acide p.toluènesulfonique. Après 16 heures de reflux, le brut est jeté sur une colonne de silice Merck. Le mélange éther de pétrole/éther 98/2 élue 60 mg de fluoro-3 β époxy-6 β méthyl, 10 (5 α) cholestane 11a.

F = 108-110°

Spectre IR. : CCl_4 $5 \cdot 10^{-3}$

1110 , 1025 , 1015 , 970 , 950 cm⁻¹.

Analyse : $C_{27}H_{45}OF$

M=404,7

Calc.% : C 80,16

H 11,19

Tr. 80,3

11,2

Ether 11b.

700 mg d'alcool 4a sont dissous dans 20 cm³ de chlorure de méthylène anhydre. Après addition de 5 cm³ environ d'acide fluorhydrique, le mélange est maintenu 4 heures à - 10°. Le tout est alors jeté dans un béccher contenant de la glace, du carbonate de sodium et de l'éther. Après neutralisation, les extraits étherés lavés et séchés fournissent 650 mg d'une huile qui est chromatographiée sur silice. A l'éther de pétrole, on élue un mélange complexe de carbures. Au mélange éther de pétrole/éther 95/5 on élue 170 mg d'éther 11b.

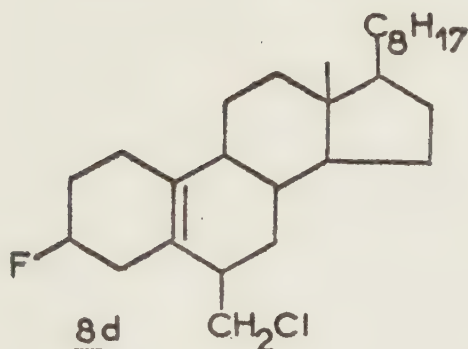
F = 70-71°

Spectre IR. : CCl_4 $5 \cdot 10^{-3}$ 1020 , 965 , 920 cm^{-1}

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{OF}$ $\text{M}=404,7$

Calc.% :	C	80,16	H	11,19	F	4,70
Tr.		80,1		11,3		4,0

Fluoro-3 β chlorométhyl-6 β $\Delta^5(10)$ cholestène 8d.



300 mg de mésylate 4b sont ajoutés à 10 cm^3 d'une solution saturée de KCl dans AcOH 90 %. Après 1 heure de reflux, addition de 200 cm^3 d'eau et extraction à l'éther de pétrole, la phase organique est lavée et séchée. Le résidu est chromatographié sur colonne de 20g de silice Merck. L'élution à l'éther de pétrole fournit 150 mg de 8d.

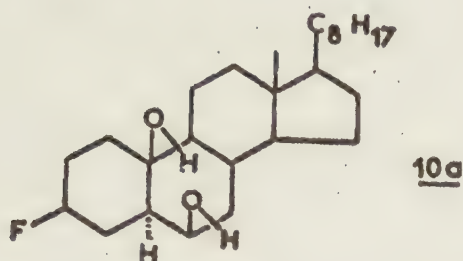
$\text{F} = 84-86^\circ$

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{FCl}$ $\text{H}=423,2$

Calc.% :	C	76,65	H	10,96	Cl	8,39
Tr.		76,4		10,6		8,3

TROISIEME PARTIE.

Fluoro-3 β dihydroxy-6 β , 19 (5 α) cholestane 10a.



On dissout 180 mg d'époxyde 9a dans 30 cm³ d'éther anhydre, puis ajoute 40 mg d'LiAlH₄. Après 12 heures d'agitation, 20 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 5 % et 100 cm³ d'éther sont additionnés. La phase organique lavée et séchée sur Na₂SO₄ donne 180 mg de produit brut chromatographié sur 20 g de silice Merck.

Le mélange éluant éther de pétrole/éther 60/40 fournit 170 mg de 10a.

F = 173-175°

Analyse : C₂₇H₄₇O₂F

M=422,7

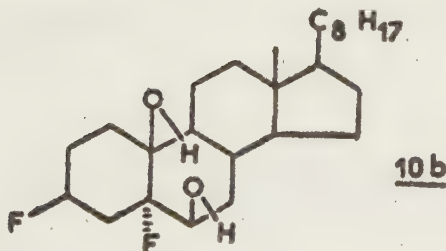
Calc.% : C 76,74

H 11,19

Tr. 76,7

11,1

Difluoro-3 β , 5 α dihydroxy-6 β , 19 (5 α) cholestane 10b.



A 500 mg d'époxyde 9a dissous dans 10 cm³ de chloroforme anhydre refroidis à -50°, on ajoute environ 2 cm³ d'acide fluorhydrique anhydre. Au bout d'une heure, la température étant revenue à 0° on jette dans un bécher contenant de la glace de carbonate de sodium et de l'éther. Après condensation, les solutions éthérées sont lavées à l'eau, séchées

et évaporées. On obtient 520 mg de produit brut que l'on chromatographie sur 50 g de silice Merck. Le mélange éluant éther de pétrole/éther 60/40 fournit 350 mg de 10b.

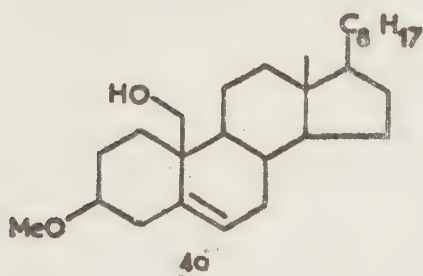
F = 160-162°

Analyse : $C_{27}H_{44}O$

M=384,7

Calc.% : C 84,22 H 11,53 O 4,22

Tr. 84,3 11,3 4,5

Spectre IR. : CCl_4 , 0,05M 1460 , 1370 , 1115 , 990 , 955 , 928 cm^{-1} .Méthoxy-3 β hydroxy-19 cholestène-5 4d. (pour 3g voir p.95).

On porte 30 mn au reflux une solution de 2g de 3g dans 100 cm^3 de méthanol anhydre et 2g d'acide paratoluène sulfonique. On concentre alors le méthanol sous vide, on reprend avec 500 cm^3 d'eau et 500 cm^3 d'éther.

Après deux lavages de la phase organique avec une solution saturée de $NaHCO_3$ puis à l'eau, séchage et évaporation de la phase organique, on

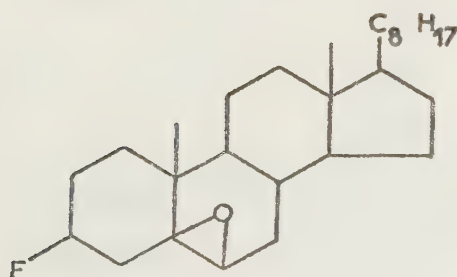
obtient 2,1g de méthoxy-3 β hydroxy-19 cholestène-5 4d.

F = 155-157°

Analyse : $C_{28}H_{48}O_2$

Calc.% : C 80,72 H 11,62 O 7,67

Tr. 79,9 11,6 7,9

Fluoro-3 β époxy-5 β : 6 β (5b) cholestane.

A 7g de 2d dissous dans 40 cm^3 de diméthylsulfoxyde, sont ajoutés 7g de potasse dissous dans 10 cm^3 d'eau.

Au bout de 20 mn, on ajoute 1 litre d'eau et 1 litre d'éther de pétrole et on lave 3 fois à l'eau.

Après séchage et évaporation de la phase organique, on récupère 6g de

produit qui, par chromatographie sur 400g de silice Merck fournit au mélange éluant éther de pétrole/éther 98/2 5,5g de fluoro-3 β époxy-5 β : 6 β (5 β) cholestane.

F = 95-96°

Analyse : C₂₇H₄₅O⁰F

M=404,6

Calc.% : C 80,14

H 11,21

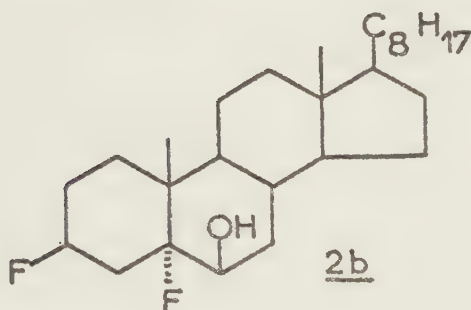
F 4,70

Tr. 80,2

11,2

4,5

Difluoro-3 β . 5 α hydroxy-6 β (5 α) cholestane 2b.



On dissout 2,5g de fluoro-3 β époxy-5 β 6 β (5 α) cholestane dans 40 cm³ de chloroforme. Après refroidissement à -20°, on additionne 5 cm³ d'acide fluorhydrique anhydre ; on jette au bout de 30 mn le mélange dans un bécher contenant de l'eau, de la glace, du carbonate de sodium et de l'éther. Après neutralisation et plusieurs lavages à l'eau, le produit obtenu après séchage et évaporation

du solvant est chromatographié sur 200g de silice pour fournir au mélange éluant éther de pétrole/éther 75/15 , 2,2g de 2b.

F = 108-109°

Spectre IR. : (CCl₄ 0,05M) 3630 , 1030 , 1000 , 953 , 866 cm⁻¹.

Spectre RMN. : 3 α H

290 Hz

d J=50Hz

6 α H

225 Hz

18Me

41 Hz

19Me

69 Hz

Analyse : C₂₇H₄₄F₂O

M=424,6

Calc.% : C 76,39

H 10,92

Tr. 76,7

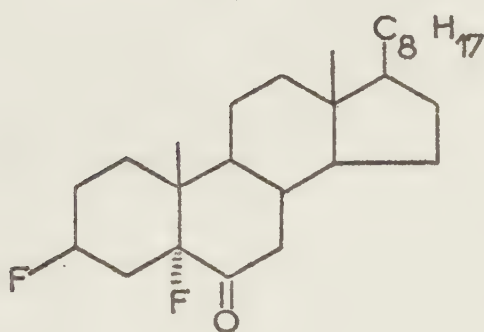
10,9

Difluoro-3 β , 5 α époxy-6 β : 19 (5 α) cholestane 3b.

A une solution de 1,300g d'alcool 2b dans 60 cm³ de benzène anhydre sont ajoutés 5g de tétraacétate de plomb exempt d'acide acétique. Après 20 heures de reflux, le mélange est mis sur colonne de 100g de silice. Le mélange éluant éther de pétrole/éther 98/2 fournit 400 mg de difluoro-3 β , 5 β cholestanone-6 puis 750 mg de difluoro-3 β , 5 α époxy-6 β : 19 (5 α) cholestane 3b.

Difluoro-3 β , 5 α cholestanone-6.

F = 108-109°



Spectre IR. : CCl₄ 0,05M 1728cm⁻¹

Spectre RMN. :

3 α H	281 Hz	d J = 50 Hz
18Me	38 Hz	
19Me	48 Hz	

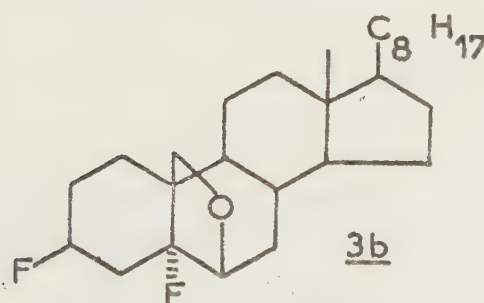
Analyse : C₂₇H₄₄F₂O M=422,7

Calc.% : C 76,85 H 10,48 F 8,99

Tr. 76,9 10,3 9,1

Difluoro-3 β , 5 α époxy-6 β : 19 (5 α) cholestane 3b.

F = 97-98°



Spectre IR. : CCl₄ 0,05M
1040 , 1030 , 955 , 932 cm⁻¹.

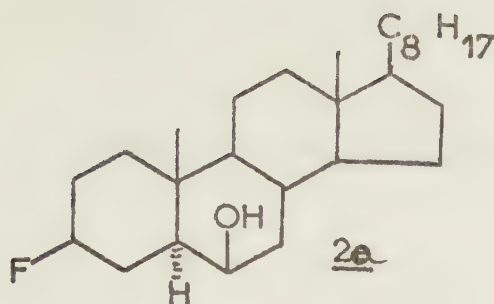
Analyse : C₂₇H₄₄F₂O M=422,7

Calc.% : C 76,85 H 10,48 F 8,99

Tr. 76,6 10,4 9,0

Fluoro-3 β , hydroxy-6 β (5 α) cholestane 2a.

A une suspension de 800 mg d'hydroxy-6 β (5 α) cholestane de LiAlH₄ dans 60 cm³ d'éther anhydre,



est ajoutée une solution de 3g de fluoro-3 β époxy-5 β : 6 β (5 β) cholestane dans 40 cm³ d'éther anhydre. Après 12 heures d'agitation on ajoute lentement 50 cm³ d'acide chlorhydrique à 5 %. Après lavage, séchage et évaporation, du solvant, 3g de produit brut sont récupérés et chromatographiés sur 250g de silice Merck.

Le mélange éluant éther de pétrole/éther 90/10 fournit 2,1g de l'alcool 2a.

$$F = 113-114^{\circ}$$

Spectre IR. : CCl₄ , 0,05M 3631 cm⁻¹

Spectre RMN. :

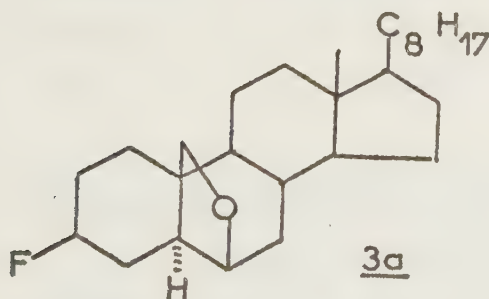
3 α H	296 Hz	d J = 52Hz
6 α H	228 Hz	
18 Me	41 Hz	
19 Me	63 Hz	

Analyse : C₂₇H₄₇OF M=406,7

Calc.% : C 79,77 H 11,63

Tr. 79,2 11,5

Fluoro-3 β , époxy-6 β : 19 (5 α) cholestane 3a.



A une solution de 1g de 2a dans 40 cm³ de benzène anhydre sont ajoutés 3g de tétraacétate de plomb exempt d'acide acétique. Après 5 heures de reflux, le mélange est jeté sur colonne de 30g d'alumine Merck d'activité II. On élue à l'éther de pétrole 950 mg de 3a.

$$F = 110-111^{\circ}$$

Spectre IR. : CCl₄ 0,05M

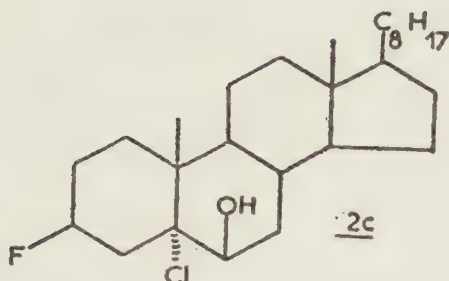
1030 , 1015 , 950 , 940 cm⁻¹.

Analyse ; C₂₇H₄₅OF

Calc.% : C 80,16
Tr. 80,5

H 11,19
11,1

Fluoro-3 β chloro-5 α hydroxy-6 β (5 α) cholestane 2c.



A 1,5g de fluoro-3 β cholestène-5 1a dissous dans 50 cm³ d'éther sont ajoutés 2g de chlorure de chaux et 70 cm³ d'eau. Après addition de 5 cm³ d'acide acétique glacial on agite 1 heure à température ambiante. Après lavage et séchage de la phase organique, l'évaporation du solvant fournit 1,650g de produit brut qui sont chromatographiés sur silice Merck.

Au mélange éther de pétrole/éther 90/10 on élue 900 mg de fluoro-3 β chloro-5 α hydroxy-6 β (5 α) cholestane 2c.

F = 139-140°

Spectre IR. : CCl₄ 0,005M 3627 cm⁻¹

Spectre RMN. :

3 α H	304 Hz	d J = 50 Hz
6 α H	237 Hz	
18 Me	41 Hz	
19 Me	77 Hz	

Analyse : C₂₇H₄₆OFC1 M=441,2

Calc.% : C 73,53 H 10,49

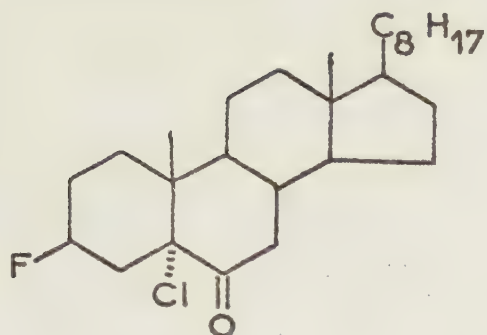
Tr. 73,5 10,5

Fluoro-3 β chloro-5 α époxy-6 β : 19 (5 α) cholestane 3c.

A une solution de 600 mg de 2c dissous dans 30 cm³ de benzène anhydre, sont ajoutés 2g de tétraacétate de plomb exempt d'acide acétique. Après 20 heures de reflux, on met le mélange sur 40g de silice Merck. Le mélange éluant éther de pétrole/éther 98/2 fournit 130 mg de fluoro-3 β chloro-5 α cholestanone-6 et 300 mg de 3c.

Fluoro-3 β chloro-(5 α) cholestanone-6.

F = 106-107°

Spectre IR. : CCl₄ , 0,05M 1720 cm⁻¹.Spectre RMN. :3 α H . 295 Hz d J = 48 Hz

18 Me 39 Hz

19 Me 57 Hz

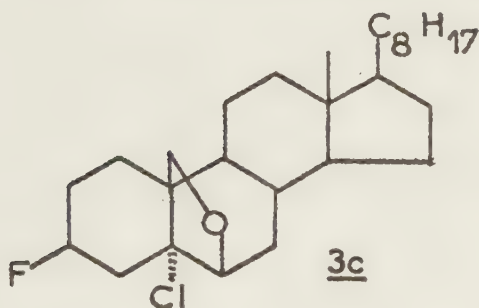
Analyse : C₂₇H₄₄OFCl M=439,2

Calc.% : C 73,86 H 10,10

Tr. 73,8 10,3

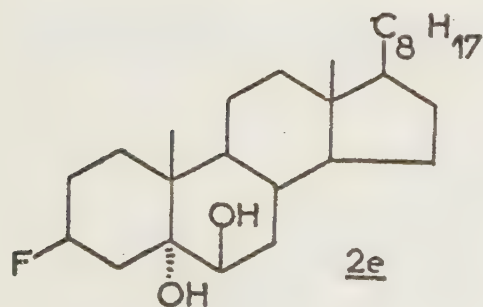
Fluoro-3 β chloro-5 α époxy-6 β : 19 (5 α) cholestane 3c.

F = 115-116°

Spectre IR. : CCl₄ 0,05M1110 , 1095 , 1032 , 1022 , 990 , 938 , 929 cm⁻¹.Analyse : C₂₇H₄₄OFCl M=439,2

Calc.% : C 73,86 H 10,10

Tr. 73,7 10,3

Fluoro-3 β dihydroxy-5 α . 6 β (5 α) cholestane 2e.

1g de fluoro-3 époxy-5,6 cholestane additionné de 20 cm³ d'acétone, 1 cm³ d'eau et de 150 mg de HIO₄, 2H₂O est porté 4 heures au reflux. Le mélange additionné de 300 cm³ d'eau est extrait avec 1 litre d'éther. Après lavage et séchage de la phase organique, on obtient 1g de 2e.

F = 180-181°

Spectre IR. : CCl₄ , 0,005M

3630 , (6 β OH) , 3600 (5 α OH).

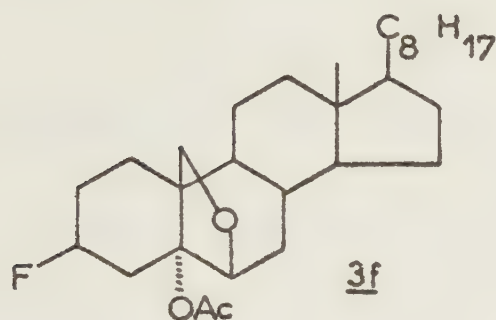
<u>Spectre RMN.</u> :	3 α H	296 Hz	d J = 49 Hz
	6 α H	212 Hz	s $W_{\frac{1}{2}} = 7$ Hz
	18 Me	40,5 Hz	
	19 Me	71,5 Hz	

Analyse : C₂₇H₄₇O₂F M=422,7

Calc.% : C 76,74 H 11,19

Tr. 76,6 11,1

Fluoro-3 β acétoxy-5 α époxy-6 β : 19 (5 α) cholestane. 3f.



A 700 mg de 2e dissous dans 30 cm³ de benzène anhydre sont ajoutés 3g de tétraacétate de plomb exempt d'acide acétique. Après 24 heures de reflux le brut est mis sur colonne de 50g de silice Merck d'où on élue au mélange éther de pétrole/éther 95/5 , 280 mg de 3f.

F = 141-143°

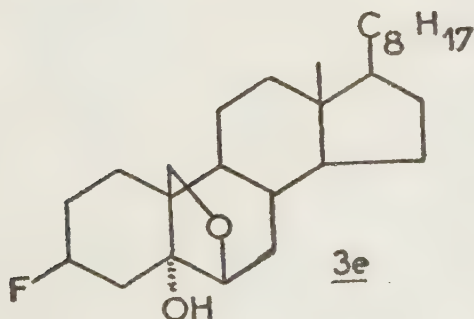
Analyse : C₂₉H₄₇O₃F.

Calc.% : C 75,36 H 10,24

Tr. 74,9 10,4

Fluoro-3 β hydroxy-5 α époxy-6 β : 19 (5 α) cholestane. 3e.

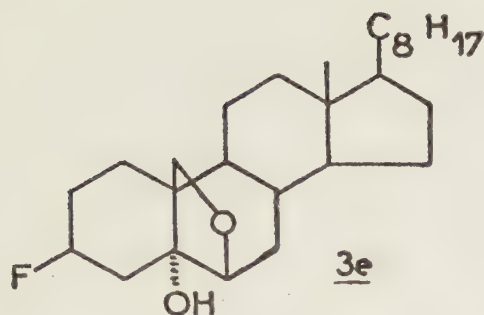
a) A partir de son acétate 3f.



100 mg de 3f sont dissous dans 20 cm³ d'éther anhydre sont portés au reflux avec 30 mg d'LiAlH₄. Après addition de 10 cm³ d'une solution à 5 % d'acide chlorhydrique, de 100 cm³ d'éther lavage et séchage, on obtient 90 mg d'alcool 3e.

b) A partir de 9b.

A 150 mg d'époxyde 9b dissous dans 10 cm³ de chloroforme anhydre sont ajoutés à -20°, 2 cm³ d'acide fluorhydrique anhydre. Au bout de 1 heure, on jette dans le bécher contenant de la glace, du carbonate de sodium et de l'éther. Après neutralisation, lavage et séchage la phase organique laisse, par évaporation 140 mg de produit brut. Une chromatographie sur 15g de silice Merck fournit au mélange éther de pétrole/éther 80/20



100 mg de 3e.

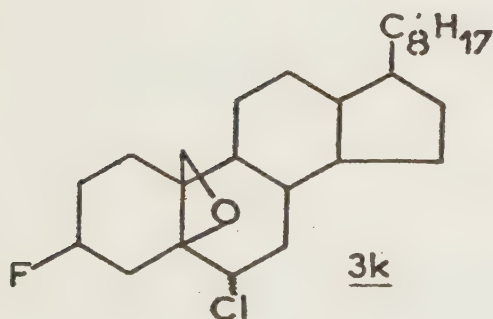
F = 190-191°

Spectre IR. : CCl₄ , 0,05M 3607 , 1030 , 1025 , 1015 , 990 cm⁻¹.

Analyse : C₂₇H₄₅O₂F M=420,7

Calc.% :	C	77,11	H	10,77	F	4,52
Tr.		76,9		10,6		4,7

Fluoro-3β chloro-6α, époxy-5β, 19 (5β) cholestane 3k.



A une solution de 300 mg de 4a dans 50 cm³ d'éther, sont ajoutés 0,5g de CaOCl₂ dans 30 cm³ d'eau puis 1 cm³ d'acide acétique. Le mélange est agité 45 mn à température ambiante.

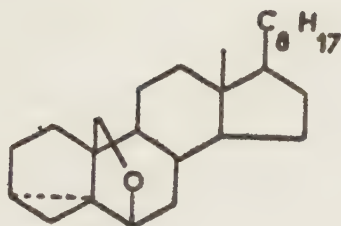
Après lavage et séchage de la phase organique on obtient 320 mg de produit brut qui est chromatographié sur 30g de silice Merck. Le mélange éluant éther de pétrole/éther 98/2 fournit 180 mg de 3a puis 70 mg de fluoro-3β chloro-6α époxy-5β 19 (5β) cholestane 3k.

F = 71-72°

Spectre IR. : CCl_4 0,005M 1020 , 1010 , 960 , 943 cm^{-1} .Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{OFC1}$ M=439,2

Calc.% : C 73,86 H 11,10

Tr. 73,7 11,1

Cyclo-3 α . 5 α époxy-6 β : 19 (5 α) cholestane 3g.3g

A 8,4g d'i-cholestérol 2f dissous dans 500 cm^3 de benzène anhydre sont ajoutés 30g de tétraacétate de plomb exempt d'acide acétique. Après 24 heures de reflux on filtre et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur 250g d'alumine Merck activité I. Au mélange éluant éther de pétrole/éther 95/5 on obtient 2,2g de 3g.

F = 80-81°

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}$ M=384,7

Calc.% : C 84,22 H 11,53 4,22

Tr. 84,3 11,3 4,5

Spectre I.R. : CCl_4 0,005M 1460 1370 1115 990 955
928 cm^{-1} .

R E F E R E N C E S.

1. M.MOISSERON-CANET, J.C.GUILLEUX, Bull. Soc. Chim., 1966, 3853.
2. M.MOISSERON-CANET, J.C.GUILLEUX, Bull. Soc. chim., 1966, 3858.
3. M.MOISSERON-CANET, J.C.GUILLEUX, Bull. Soc. chim., 1967, 24.
4. M.MOISSERON-CANET, B.LABEEUW et J.C.LANET, Bull. Soc. chim., 1968, 2125.
5. M.MOISSERON-CANET et B.LABEEUW, Bull. Soc. Chim., 1968,
6. M.MOISSERON-CANET et B.LABEEUW, Bull. Soc. chim., 1968,
7. H.UEBERWASSER, K.HEUSER, J.KALVODA, Ch.MEYSTRE, P.WIELAND, G.ANNER et A.WETTSTEIN, Helv. chim. Acta., 1963, 46, 344.
8. P. von R.SCHLEYER, D.S.TRIFAN et R.BACSKAI, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6691.

9. H.M.FALES et W.C.WILDMAN, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 784.
10. A.D.CROSS, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 3206.
11. J.C.BRIAL, Thèse Montpellier, 1968.
12. K.HEUSLER, J.KALVODA, Ch.MEYSTRE, H.UEBERWASSER, P.WIELAND, G.ANNER et A.WETTSTEIN, Expérimentia., 1962, 18, 464.
13. A.L.WILDS et N.A.NELSON, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 5360.
14. A.D.CROSS, E.DENOT, R.ACEVEDO, R.URQUIZA et A.BOWERS, J. org. Chem., 1964, 29, 2195.
15. A.BOWERS, P.G.HOLTON, E.DENOT, M.C.LOZA et R.URQUIZA, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1050.
16. C.S.BARNES et C.DJERASSI, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1962.
17. R.JACQUESY et J.LEVISALLES, Bull. Soc. Chim., 1966, 1884.
18. M.MOUSERON-CANET, J.C.LANET, Bull. Soc.chim., 1969.
19. L.F.FIESER et M.FIESER, "Stéroïds" Reinhold Publishing, Corp., New-York, 1959, p.314.
20. N.L.WENDLER, dans "Molecular Rearrangements", Part 2. de Mayo. Ed. Interscience Published, Inc. New-York, 1964, p.1075.
21. S.G.LEVENE, N.H.EUDY et E.C.FARTHING, Tetrahedron Letters, 1963, 1517.
22. W.F.JOHNS, J. org. chem., 1964, 29, 1490.
23. J.J.BONET, H.WEHRLI, et K.SCHAFFNER, Helv. chim. acta., 1962, 45, 2615.

24. O. HALPERN, P. CRABBE, A. D. CROSS, J. DELFIN, L. CERVANTES et A. BOWERS, *Stéroïdes.*, 1964, 4, 1.
25. J. TADANIER, *J. org. Chem.*, 1966, 31, 2124.
26. J. TADANIER, *J. org. Chem.*, 1966, 31, 3204.
27. L. H. KNOX, E. VERLADE, S. BERGER, D. CUADRIELLO et A. D. CROSS, *J. org. Chem.*, 1964, 29, 2187.
28. D. E. AYER, *Tétrahedron Letters.*, 1962, 1065.
29. L. H. KNOX, E. VERLADE et A. D. CROSS, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, 85, 2533.
30. L. H. KNOX, E. VERLADE, S. BERGER, J. DELFIN, R. GREZEMKOVSKY et A. D. CROSS, *J. org. Chem.*, 1965, 30, 4160.
31. J. TADANIER et W. COLE, *Tetrahedron Letters.*, 1964, 1345.
32. M. AKHTAR et D. H. R. BANTON, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, 86, 1528.
33. N. S. BHACCA et D. H. WILLIAMS, "Applications of N.M.R. Spectroscopy in organic Chemistry", Holden-Day, Inc, San-Francisco, Calif. 1964, pp. 20, 21.
34. F. A. BOVEY, E. W. ANDERSON, F. P. HOOD et R. L. KORNEGAY, *J. chem. Phys.*, 1964, 40, 3099.
35. J. JONAS, A. ALLERHAND et H. S. GUTOWSKY, *J. chem. Phys.*, 1965, 42, 3396.
36. H. CARPIO, A. C. BAZAN, M. C. T. MEDINA et J. A. EDWARDS, *J. org. Chem.*, 1965, 30, 4154.
37. M. MOUSSERON-CANET et J. L. BORGNA, *Bull. soc. Chim.*, 1968.
38. M. MOUSSERON-CANET et J. C. LANET, *Bull. soc. Chim.*, 1969.
39. J. KALVODA, K. HEUSLER, G. ANNER et A. WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta.*, 1963, 46, 1017.

40. J.KALVODA, K.HEUSLER, H.UEBERWASSER, G.ANNER et A.WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta.*, 1963, 46, 1361.
41. M.S.PATEL et W.J.PEAL, *J. chem. Soc.*, 1963, 1544.
42. R.M.MORIARTY et T.D.D'SILVA, *J. org. Chem.*, 1963, 28, 2445.
43. J.TADANIER, *J. org. Chem.*, 1963, 28, 1745.
44. A.BOWERS, R.VILLOTTI, J.A.EDWARDS et D.HALPERN, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, 84, 3204.
45. V.GRENVILLE, D.K.PATEL, I.A.STUARLWEBB et D.H.WILLIAMSON, *J. chem. Soc.*, 1957, 4105.
46. L.F.FIESER et S.RAJAGOPALAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, 71, 3938.
47. M.MOUSERON-CANET et C.LEVALLOIS, *Bull. soc. Chim.*, 1965, 1339.
48. G.M.L.CRAGG et G.D.MEAKINS, *J. chem. Soc.*, 1965, 2054.
49. J.PARELLO, *Bull. soc. Chim.*, 1964, 2033.

T A B L E D E S M A T I E R E S.

Pages.

- PREMIERE PARTIE :

Epoxydations orientées.

I -	Introduction	1
II -	Série hydroxy-19	4
III -	Série Nor-19	11
IV -	Discussion	13

- DEUXIEME PARTIE :

Réarrangement homoallyliques du fluoro-3 β
hydroxy-19 cholestène-5

I -	Introduction	14
II -	Résultats	19
III -	Discussion	23
IV -	Stéréochimie	27

- TROISIEME PARTIE :

RMN		34
I -	Stéroïdes hydroxy-19	35
II -	Stéroïdes hydroxyméthyl-6 β	48
III -	RMN du ¹⁹ F	52

- <u>CONCLUSION</u>		57
---------------------	--	----

- <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>		60
-------------------------------	--	----

Deuxième Thèse.

Proposition donnée par la Faculté.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le
Le Doyen de la Faculté
des Sciences,

